

# La artrosis en España: prevalencia, definición de fenotipos y descripción de las características clínicas

Autora: Maite Silva-Díaz

---

Tesis doctoral UDC

2022

Directores:

Francisco Javier Blanco García

Natividad Oreiro Villar

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud



UNIVERSIDADE DA CORUÑA





El Dr. Francisco Javier Blanco García, Catedrático de Reumatología en la Universidad de A Coruña y la Dra. Natividad Oreiro Villar, coordinadora de la Unidad de Investigación Clínica del Grupo de Investigación de Reumatología

INFORMAN:

Que Doña María Teresa Silva Díaz, licenciada en Medicina por la Universidad de Santiago de Compostela, ha realizado bajo nuestra supervisión y dirección la presente tesis, titulada “La artrosis en España: prevalencia, definición de fenotipos y descripción de las características clínicas”.

Que este trabajo reúne las condiciones necesarias de originalidad y rigor científico para ser defendido públicamente y optar al grado de Doctor.

Para que conste a los efectos oportunos, firmamos este documento en A Coruña, a 31 de octubre de 2022.

Fdo. Dr. Francisco Javier Blanco García

Fdo. Dra. Natividad Oreiro Villar



*A mi madre, porque sin ti no sería quien soy*

*A Adrián, por tu cariño y apoyo*

*A mis abuelos y a mi padre, porque sé que allí donde estáis me ayudáis todos los días*

*"Eres el dueño de tu vida y tus emociones, nunca lo olvides. Para bien y para mal"*

*El Principito, de Antoine de Saint-Exupéry*

*"Dicen los sabios que el tiempo sabe poner cada cosa en el sitio que cabe..."*

*La Duquesa, de Café Quijano*



## AGRADECIMIENTOS

Cuando comencé este arduo trabajo no sabía bien a lo que me enfrentaba. Hoy que por fin lo he finalizado reconozco el esfuerzo que requiere, la constancia que necesita y toda la ayuda que precisa. Por ello creo necesario agradecer la colaboración de cada una de las personas que me han apoyado para la realización de esta tesis doctoral.

En primer lugar, me gustaría hacer **un agradecimiento especial** a los directores de mi tesis, el Dr. Francisco Javier Blanco García, por la paciencia y los consejos que me ha dado a lo largo de esta etapa predoctoral. A la Dra. Natividad Oreiro Villar, por el apoyo que me ha dado en los últimos años y las oportunidades que me ha brindado durante este tiempo.

**Gracias también** a todo el Servicio de Reumatología del CHUAC, porque son unos compañeros que admiro y de los que aprendo cada día. En especial, al Dr. Javier de Toro, que hace que tengamos un servicio ejemplar. Tengo mucha suerte por pertenecer a este gran equipo a nivel profesional y también personal. Gracias Carlos Fernández, Jenaro Graña, Antonio Atanes, Mercedes Freire, Jose Antonio Pinto, Bruno Aspe, Ana Lois y Clara Ventín.

A mis compañeras de la Unidad de Investigación Clínica del Servicio de Reumatología del INIBIC-Complejo Hospitalario A Coruña (CHUAC), en especial a Emma, Ruth, Ana y Belén, que saben lo complicado que es conseguir los objetivos y siempre tienen palabras de apoyo y ayuda.

A todas las enfermeras, tanto del Grupo de Investigación, como de consulta habitual, por hacer el trabajo más sencillo.

A la Unidad de Epidemiología Clínica y Estadística del CHUAC, en especial a Vanesa por su ayuda siempre que ha sido necesaria. Así como al servicio de Informática del CHUAC, en especial a Carlos Tilve, que ha estado pendiente de las solicitudes y necesidades en cada momento.

Al resto de equipos del Grupo de Investigación de Reumatología, especialmente al grupo de proteómica, en concreto a Cristina Ruiz y Valentina Calamia. También a los grupos de genética, epigenética, medicina regenerativa y medicina molecular, así como a todo el

personal del INIBIC, por la ayuda para poder llevar a cabo proyectos multidisciplinares que son tan importantes para el progreso de la medicina.

A la Unidad de Investigación de la Sociedad Española de Reumatología, en especial a Dani, por ayudarme a entender mejor los registros de datos. A todos los investigadores que participaron en el proyecto EPISER 2016, porque sin ellos no sería posible conseguir todos los datos que se han recogido.

A todos los pacientes con artrosis que nos han facilitado sus datos y permiten continuar la investigación de forma activa, especialmente a los pacientes de la PROCOAC.

Al servicio de Biblioteca del CHUAC, por resolver algunas dudas técnicas a la mayor brevedad. A la Unidad de Xestión Académica Integrada de Oza, por la ayuda prestada.

## RESUMEN

La artrosis (OA) es un grupo heterogéneo de enfermedades que en los últimos años se están intentando subdividir en base a fenotipos clínicos y endotipos fisiopatológicos. En esta tesis se describen los fenotipos de los pacientes con OA cervical, lumbar, cadera, rodilla y mano del estudio EPISER 2016, que es un estudio transversal de base poblacional para estimar la prevalencia de enfermedades reumáticas en España. En todas las localizaciones la OA aumenta con la edad y es más frecuente en mujeres, sujetos con menor nivel de estudios y obesos. También caracterizamos el fenotipo axial en estos pacientes, diferenciando dos grupos, el que sólo presenta OA axial y el que puede presentar también OA periférica. De forma paralela se realiza una descripción de los fenotipos de pacientes de la cohorte PROCOAC y en concreto del fenotipo de OA erosiva de manos. A pesar de toda la investigación activa en este campo, aún no existe ningún tratamiento que modifique la progresión de la enfermedad o que sea altamente efectiva en el alivio sintomático. En este contexto realizamos un estudio de búsqueda de biomarcadores para predecir la respuesta terapéutica en pacientes con OA de rodilla a la combinación de condroitin sulfato y clorhidrato de glucosamina.



## RESUMO

A artrose (OA) é un grupo heteroxéneo de enfermidades que nos últimos anos están a subdividirse en función dos fenotipos clínicos e dos endotipos fisiopatolóxicos. Esta tese describe os fenotipos dos pacientes con OA cervical, lumbar, cadeira, xeonllo e man no estudo EPISER 2016, que é un estudo transversal de base poboacional para estimar a prevalencia de enfermidades reumáticas en España. En todas as localizacións, a OA aumenta coa idade e é máis frecuente en mulleres, suxeitos con menor nivel educativo e obesidade. Tamén caracterizamos o fenotipo axial nestes pacientes, diferenciando dous grupos, o que só presenta OA axial e o que pode presentar tamén OA periférica. Paralelamente, faise unha descrición dos fenotipos dos pacientes da cohorte PROCOAC e concretamente do fenotipo de OA erosiva das mans. A pesar de tódalas investigacións activas neste campo, aínda non existe un tratamento que modifique a progresión da enfermidade ou que sexa altamente efectivo no alivio sintomático. Neste contexto realizamos un estudo para buscar biomarcadores para predecir a resposta terapéutica en pacientes con OA de xeonllo á combinación de sulfato de condroitina e clorhidrato de glucosamina.



## **ABSTRACT**

Osteoarthritis (OA) is a heterogeneous group of diseases that in recent years are being subdivided based on clinical phenotypes and pathophysiological endotypes. This thesis describes the phenotypes of patients with cervical, lumbar, hip, knee and hand OA in the EPISER 2016 study, which is a population-based cross-sectional study to estimate the prevalence of rheumatic diseases in Spain. In all locations, OA increases with age and is more frequent in women, subjects with a lower level of education and obesity. We also characterize the axial phenotype in these patients, differentiating between two groups, the one that only presents axial OA and the one that may also present peripheral OA. In parallel, a description of the phenotypes of patients in the PROCOAC cohort and specifically of the phenotype of erosive OA of the hands is made. Despite all the active research in this field, there is still no treatment that modifies the progression of the disease or that is highly effective in symptomatic relief. In this context we carried out a study to search for biomarkers to predict the therapeutic response in patients with knee OA to the combination of chondroitin sulfate and glucosamine hydrochloride.



# ÍNDICE

Página:

<b>1. Introducción.....</b>	<b>1</b>
1.1. Definición de artrosis.....	1
1.2. Impacto socioeconómico de la artrosis.....	3
1.3. Epidemiología mundial de la artrosis.....	4
1.3.1. Rodilla.....	5
1.3.2. Cadera.....	5
1.3.3. Mano.....	5
1.3.4. Axial: cervical y lumbar.....	5
1.4. Prevalencia de artrosis en España.....	6
1.5. Subtipos de artrosis: fenotipos y endotipos.....	7
1.5.1. Definición de fenotipo.....	7
1.5.2. Definición de endotipo.....	8
1.5.3. Fenotipos de artrosis de rodilla.....	8
1.5.4. Fenotipos de artrosis de mano.....	13
1.5.5. Fenotipo de artrosis axial.....	14
1.6. Tratamiento para la artrosis.....	14
1.7. Cohortes de artrosis.....	16
<b>2. Objetivos.....</b>	<b>19</b>
<b>3. Material y métodos.....</b>	<b>21</b>
3.1. Descripción de fenotipos de pacientes con OA en el estudio EPISER 2016.....	21
3.1.1. Artrosis de columna cervical.....	25
3.1.2. Artrosis de columna lumbar.....	26
3.1.3. Artrosis de cadera.....	26
3.1.4. Artrosis de rodilla.....	27
3.1.5. Artrosis de mano.....	28
3.1.6. Análisis estadístico.....	29
3.2. Caracterización del fenotipo axial de pacientes con OA en el estudio EPISER 2016.....	30

3.2.1. Análisis estadístico.....	31
3.3. Descripción de fenotipos de pacientes con OA en la PROCOAC.....	32
3.3.1. Análisis estadístico.....	33
3.4. Descripción del fenotipo de artrosis erosiva de manos en la PROCOAC.....	34
3.4.1. Análisis estadístico.....	35
3.5. Estudio de biomarcadores para predecir la respuesta terapéutica en pacientes con OA de rodilla.....	36
3.5.1. Fase de descubrimiento.....	36
3.5.2. Fase de validación.....	37
3.5.3. Fase de cualificación.....	37
3.5.4. Análisis estadístico.....	38
<b>4. Resultados.....</b>	<b>41</b>
4.1. Descripción de fenotipos de pacientes con OA en el estudio EPISER 2016...41	
4.1.1. Artrosis de columna cervical.....	42
4.1.2. Artrosis de columna lumbar.....	44
4.1.3. Artrosis de cadera.....	46
4.1.4. Artrosis de rodilla.....	48
4.1.5. Artrosis de mano.....	50
4.2. Caracterización del fenotipo axial de pacientes con OA en el estudio EPISER 2016.....	52
4.2.1. OA axial con o sin OA periférica simultánea (fenotipo NEA-OA).....	54
4.2.2. OA axial sin OA periférica (fenotipo EA-OA).....	58
4.2.3. OA cervical vs OA lumbar.....	62
4.3. Descripción de fenotipos de pacientes con OA en la PROCOAC.....	65
4.4. Descripción del fenotipo de artrosis erosiva de manos en la PROCOAC.....	67
4.5. Estudio de biomarcadores para predecir la respuesta terapéutica en pacientes con OA de rodilla.....	73
4.5.1. Identificación y validación de marcadores predictivos de respuesta a CS+GH.....	73
4.5.2. Cualificación de biomarcadores predictivos.....	75
<b>5. Discusión.....</b>	<b>81</b>
5.1. Descripción de fenotipos de pacientes con OA en el estudio EPISER 2016....	81

5.2. Caracterización del fenotipo axial de pacientes con OA en el estudio EPISER 2016.....	85
5.3. Descripción de fenotipos de pacientes con OA en la PROCOAC.....	89
5.4. Descripción del fenotipo de artrosis erosiva de manos en la PROCOAC.....	91
5.5. Estudio de biomarcadores para predecir la respuesta terapéutica en pacientes con OA de rodilla.....	93
<b>6. Conclusiones.....</b>	<b>99</b>
<b>7. Bibliografía.....</b>	<b>101</b>
<b>8. Anexos.....</b>	<b>115</b>
8.1. Cuestionarios realizados por el centro de llamadas para el cribado por síntomas.....	115
8.2. Cuestionario telefónico para estudio de la sospecha por parte del reumatólogo.....	118
8.3. Publicaciones.....	122



## ÍNDICE DE TABLAS

Página:

Tabla 1. Variables asociadas a la presencia de artrosis cervical. Análisis multivariante.....	43
Tabla 2. Variables asociadas a la presencia de artrosis lumbar. Análisis multivariante....	45
Tabla 3. Variables asociadas a la presencia de artrosis de cadera. Análisis multivariante.....	47
Tabla 4. Variables asociadas a la presencia de artrosis de rodilla. Análisis multivariante.....	49
Tabla 5. Variables asociadas a la presencia de artrosis de mano. Análisis multivariante.....	51
Tabla 6a. Análisis descriptivo de sujetos con OA.....	52
Tabla 6b. Análisis descriptivo de sujetos con OA.....	53
Tabla 7a. Análisis univariante de NEA-OA comparada con sujetos sin OA axial $\geq$ 40 años.....	54
Tabla 7b. Análisis univariante de NEA-OA comparada con sujetos sin OA axial $\geq$ 40 años.....	55
Tabla 8. Análisis multivariante de NEA-OA comparada con sujetos sin OA axial $\geq$ 40 años.....	57
Tabla 9. Análisis univariante de EA-OA comparada con sujetos sin OA axial $\geq$ 40 años.....	59
Tabla 10. Análisis multivariante de EA-OA comparada con sujetos sin OA axial $\geq$ 40 años.....	61
Tabla 11. Análisis univariante de OA cervical comparada con OA lumbar.....	63
Tabla 12. Análisis multivariante de OA cervical comparada con OA lumbar.....	64
Tabla 13. Características demográficas, variables clínicas y analíticas de la PROCOAC....	65
Tabla 14a. Características descriptivas clínicas y analíticas de los pacientes con OA de manos de la cohorte PROCOAC.....	67
Tabla 14b. Características descriptivas radiográficas y de evaluación del dolor de los pacientes con OA de manos de la cohorte PROCOAC.....	68
Tabla 15. Análisis univariante de EHOA comparada con OA de manos no erosiva.....	69
Tabla 16. Modelo de regresión logística para predecir EHOA.....	70

Tabla 17. Modelo de regresión logística para predecir EHOA incluyendo síndrome metabólico.....	71
Tabla 18. Asociación entre factores de riesgo de OA de rodilla y marcadores seleccionados.....	76
Tabla 19. Análisis multivariante con regresión logística incluyendo aquellas variables registradas al inicio del estudio y que resultaron asociadas significativamente con la respuesta CS+GH en los análisis univariados.....	77

# ÍNDICE DE FIGURAS

Página:

Figura 1. Alteraciones fisiopatológicas del órgano de la articulación artrósica.....	2
Figura 2. Fenotipos de OA de rodilla.....	9
Figura 3. Fenotipos y endotipos, ejemplos y usos potenciales.....	11
Figura 4. Fases anatómicas de progresión en la OA erosiva de manos.....	13
Figura 5. Hospitales y municipios participantes en cada una de las comunidades autónomas.....	22
Figura 6. Flujo del centro de llamadas y del cribado mediante cuestionario telefónico...24	
Figura 7. Número de casos de OA cervical y lumbar según los criterios diagnósticos.....	30
Figura 8. Prevalencia de artrosis sintomática en mujeres y hombres en el estudio EPISER 2016.....	41
Figura 9. Curvas ROC modelo de regresión logístico para predecir EHOA.....	72
Figura 10. Resultados de la fase de descubrimiento.....	73
Figura 11. Modelo predictivo de respuesta terapéutica en OA de rodilla.....	74
Figura 12. Resultados de la fase de validación.....	74
Figura 13. Modelo predictivo de respuesta a CS+GH según el biomarcador de referencia (ORM2 o ITH1).....	78
Figura 14. Modelo predictivo final de respuesta a CS+GH.....	79



## LISTADO DE ABREVIATURAS

AINE	Antiinflamatorio no esteroideo
Anti-CCP	Anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado
AEMPS	Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios
AUSCAN	AUStralian CANadian Hand OA Index
AGP2	Glicoproteína 2 ácida alfa-1
ALAD	Asociación Lationamericana de Diabetes
APOA2	Apolipoproteína A-II
APOA4	Apolipoproteína A-IV
APOH	Beta-2-glicoproteína 1
AUC	Área Under the ROC Curve
AVAC	Años de vida ajustados por calidad
AVAD	Años de vida ajustados por discapacidad
C4BP <sub>a</sub>	Proteína de unión a C4b de cadena alfa
COX-2	Ciclooxigenasa-2
CHECK	Cohort Hip and Cohort Knee
CLX	Celecoxib
CS	Condroitín Sulfato
EA-OA	Exclusive Axial Osteoarthritis
EHOA	Erosive Hand Osteoarthritis
ELISA	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
FIHOA	Functional Index of Hand Osteoarthritis
FR	Factor reumatoide
GBD	Global Burden of Disease
GH	Clorhidrato de Glucosamina
HAQ	Health Assessment Questionnaire
HDL	High-density lipoprotein
IMC	Índice de masa corporal
ITIH1	Inhibidor de inter-alfa-tripsina

K/L	Kellgren-Lawrence
KOOS	Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score
LDL	Low-density lipoprotein
MS	Mass Spectrometry
MOVES	Multicentre Osteoarthritis InterVENTion trial with SYSADOA
NEA-OA	Non Exclusive Axial Osteoarthritis
OA	Artrosis u osteoarthritis
OARSI	Osteoarthritis Research Society International
OAI	Osteoarthritis Initiative
OMERACT	Outcome Measures in Arthritis Clinical Trials
OR	Odds ratio
ORM1	Orosomucoide 1
ORM2	Orosomucoide 2
PCR	Proteína C reactiva
PROCOAC	PROspective COhort of A Coruña
ROC	Receiver Operating Characteristic curve
SIMON	Sistema inteligente de monitorización
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SYSADOA	Symptomatic Slow Acting Drug for Osteoarthritis
UBE	Unidades de bebida estándar
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo
VSG	Velocidad de sedimentación globular
WOMAC	Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index

# 1. INTRODUCCIÓN

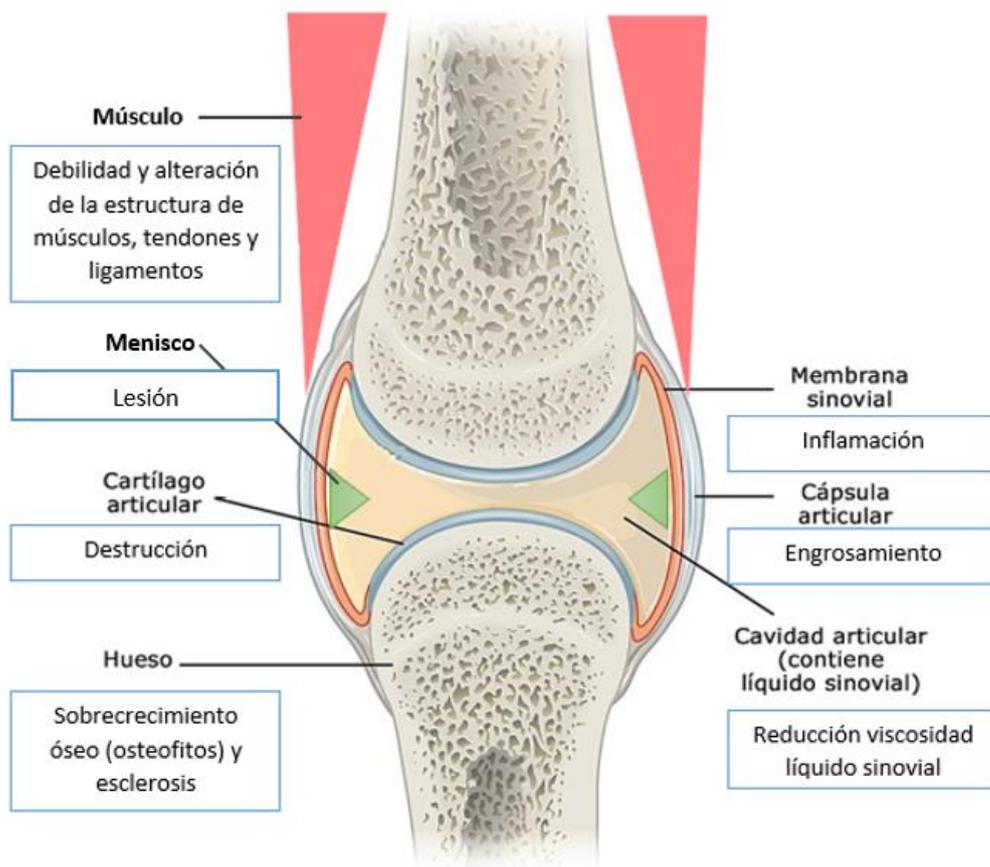
## 1.1. Definición de artrosis

La artrosis u osteoartritis (OA) es un grupo heterogéneo de enfermedades con manifestaciones clínicas similares, con cambios patológicos y radiológicos comunes. Anteriormente, la OA se describía como una sola enfermedad, pero esto no es del todo correcto. Recientemente la *Osteoarthritis Research Society International* (OARSI) ha definido la artrosis como un trastorno que afecta a las articulaciones móviles, que se caracteriza por estrés celular y degradación de la matriz extracelular del cartílago, iniciada por la presencia de micro y macro lesiones que activan respuestas de reparación mal adaptadas, entre las que se incluyen las vías proinflamatorias de la inmunidad innata. La enfermedad se manifiesta primero como una alteración molecular (metabolismo anormal de los tejidos articulares), a la que siguen alteraciones anatómicas y/o fisiológicas (caracterizadas por degradación del cartílago, remodelado óseo, formación de osteofitos, inflamación articular y pérdida de la función articular normal), que pueden culminar en la aparición de la enfermedad (1).

A menudo, la artrosis se conoce como una enfermedad articular degenerativa, sin embargo, este es un nombre inapropiado porque la OA no es simplemente un proceso de desgaste, sino una remodelación anormal de los tejidos articulares impulsada por una serie de mediadores inflamatorios dentro de la articulación afectada. Además de las alteraciones anatómicas y fisiológicas comentadas previamente, también puede haber cambios en los músculos periarticulares, nervios, bursas y bolsas de grasa locales que pueden contribuir a la OA o a los síntomas de esta. Todos estos cambios patológicos en los tejidos articulares son el motivo para considerar la OA como una enfermedad de la articulación, como un órgano, que resulta en la disfunción articular (2).

Un órgano se define como un conjunto de tejidos especializados que tiene una estructura y organización determinada para cumplir una función específica. Utilizando como paralelismo con la articulación, el corazón, está constituido por el miocardio, asociado a otros tejidos como el endocardio, pericardio y tejido de conducción estructurados para cumplir la función de bombear la sangre. La articulación, por ejemplo, de la rodilla, está constituida por varios tejidos que organizados posibilitan la

movilidad articular. La disfunción del corazón por daño en alguna de sus estructuras, de forma crónica, causan insuficiencia cardíaca y si no se corrigen llevarán al trasplante cardíaco o la muerte del paciente. En la articulación de la rodilla el daño de los ligamentos cruzados, las meniscopatías, la inflamación de la membrana sinovial, el daño del hueso subcondral y la patología de la musculatura periarticular, si se mantienen de forma crónica, dan lugar a la aparición de la artrosis y a la pérdida de su función (Figura 1). Si no se trata adecuadamente será necesario realizar un implante de prótesis (3).



**Figura 1.** Alteraciones fisiopatológicas del órgano de la articulación artrósica, modificada de la figura 9.8. *Synovial Joints* del libro *Anatomy and Physiology 2e* (4).

## 1.2. Impacto socioeconómico de la artrosis

La Organización Mundial de la Salud estima que para el año 2050, 130 millones de personas sufrirán OA en todo el mundo y 40 millones estarán gravemente discapacitados, lo que refleja la importante carga social de esta enfermedad (5).

El dolor y la rigidez, particularmente después del ejercicio, son los principales síntomas, lo que tiene un impacto considerable en la capacidad para realizar las actividades de la vida diaria. La OA de rodilla y cadera son responsables de una gran proporción de la carga de esta enfermedad, que a menudo resulta en una cirugía de reemplazo articular. La carga de enfermedad es el efecto de la OA en términos monetarios, de mortalidad y morbilidad, entre otros indicadores. Para sus mediciones, suelen utilizarse los indicadores de años de vida ajustados por calidad (AVAC) o años de vida ajustados por discapacidad (AVAD). Ambos indicadores estiman los años perdidos por discapacidad, que también se conocen como años perdidos por enfermedad o años de vida con discapacidad o enfermedad. Los AVAD combinan los años vividos con discapacidad y los años de vida perdidos por muerte prematura. El estudio *Global Burden of Disease* (GBD) de 2010 informa de la carga global general de 291 condiciones, entre las que se encuentran OA sintomática de rodilla o cadera confirmada radiológicamente como grados 2-4 Kellgren-Lawrence (K/L). Se estimó que la prevalencia mundial de OA de rodilla en 2010 fue del 3.8% (IC 95%: 3.6-4.1) y la de cadera 0.85% (IC 95%: 0.76-1.03). A nivel mundial, la OA de cadera y rodilla se clasificó como el undécimo contribuyente más alto a la discapacidad global (medida por AVAD) en 2010. Se colocó debajo de la diabetes y las caídas, y justo por encima de los trastornos por consumo de drogas y trastornos de pérdida auditiva. La OA se clasificó como el decimoquinto mayor contribuyente a la discapacidad global en 1990. Los AVAD para la OA de cadera y rodilla aumentaron de 10,5 millones (IC 95%: 7.1-14.8 millones) en 1990 a 17.1 millones (IC 95%: 11.9-24.3 millones) en 2010. La OA representó el 1.8% (IC 95%: 1.3-2.3) del total de AVAD en 1990 y el 2.2% (IC 95%: 1.7-2.9) en 2010 (6).

El estudio GBD 2017 incluye una evaluación integral de la incidencia, prevalencia y AVAD para 354 causas en 195 países entre 1990 y 2017 (7). La prevalencia de OA de rodilla y cadera mostró un incremento del 9.3% (IC 95%: 8-10.7) desde 1990 hasta 2017. A nivel mundial casi 9.6 millones (IC 95%: 4.8-19.1) AVAD se debieron a OA (8). La prevalencia

estandarizada por edad de OA de rodilla y cadera en el estudio GBD 2017 no se puede comparar con la del estudio GBD 2010 debido a las diferencias en las fuentes de datos y metodologías utilizadas.

Aproximadamente la mitad de los adultos sufren cervicalgia y dos tercios dolor lumbar en algún momento de su vida (9,10). La OA axial es una causa común de dolor de espalda y cuello, que a su vez tiene un enorme impacto global en los sistemas de salud y las economías de los países desarrollados (11,12). La lumbalgia y la cervicalgia fueron la principal causa mundial de discapacidad en 2015 en la mayoría de los países (7) y siguen siendo causas importantes de ausentismo y jubilación prematura (13).

A nivel nacional, el estudio Artrocad de 2003 mostró unos costes anuales totales de 1502 euros por paciente con OA sintomática de rodilla y cadera en España, en su mayoría debido a los costes directos, mientras que el coste nacional se estimó en 4738 millones de euros, lo que representa el 0,5% del producto nacional bruto (14). Datos similares, de la importante carga económica de estos pacientes en el sistema de salud se han publicado en otros países (15,16).

### **1.3. Epidemiología mundial de la artrosis**

La artrosis está considerada como la enfermedad reumatológica más frecuente. Clínicamente, la OA de rodilla es la más común, seguida de la mano y la cadera (17,18). Una revisión sistemática, llevada a cabo entre enero de 1995 y febrero de 2011, mostró que la prevalencia informada de OA en estudios individuales depende de la definición utilizada, así como de las categorías de edad, países de origen y distribución por sexo de la población. Por este motivo, a la hora de interpretar los datos epidemiológicos es importante conocer si los estudios han definido el caso como artrosis sintomática, radiológica o autoinformada (19). La definición de caso radiográfico de OA fue el criterio más utilizado, en el 58% de los estudios de prevalencia. En esta revisión, la mano fue la articulación con mayor prevalencia, seguida de la rodilla y la cadera (20).

### **1.3.1. Rodilla**

Independientemente de la definición utilizada, la prevalencia oscila entre el 5.4% en Italia (21) y el 70.8% en Japón (22). Utilizando la definición radiográfica el rango era entre Croacia con una prevalencia del 7.1% (23) y Japón con el 70.8%. Teniendo en cuenta la OA autoinformada, se encontraron 6 estudios con estimaciones que oscilaron entre el 7.1% en Noruega (24) y el 15% en Países Bajos (25). Con la definición sintomática también existen variaciones entre el 6.3% en Grecia (26) y el 24.2% en Corea (27).

### **1.3.2. Cadera**

Según la definición radiográfica, la prevalencia varía entre el 1% tanto en Japón (28) como en China (29) hasta el 45% en Tasmania (30). Teniendo en cuenta la definición sintomática la prevalencia estimada es de 0.9% en Grecia (26); 1.6 % en Italia (21); 5% en Francia (31) y 7.4% en España (32). Los cuatro estudios basados en datos autoinformados para estimar la OA de cadera mostraron resultados muy similares: 6.7% (33) y 9.7% en Países Bajos (25), 5.5% en Portugal y Noruega (34).

### **1.3.3. Mano**

En comparación con rodilla y cadera, hay muchos menos estudios de OA de mano. Por definición radiográfica la prevalencia varía entre 20.6% en EEUU (35) y 82.6% en Israel (36). Cinco estudios se basaron en la definición sintomática y presentaron diferentes estimaciones, desde 2% en Grecia (26) e Italia (21), 4.7% en China (37), 19,2% en EEUU y mucho mayor en Israel, 77.1% (36). Según datos autoinformados, se estimó 6.2% en España (38) y 4.3% en Noruega (34).

### **1.3.4. Axial: cervical y lumbar**

La mayoría de los estudios de prevalencia de OA cervical y lumbar son del Sureste de Asia (Corea, China y Japón). Hay más publicaciones de OA lumbar (39–44) que de OA cervical (45), y algunos estudios abordan ambas (46,47), aunque por separado. Hasta donde sabemos, no hay publicaciones de prevalencia que agrupen la OA cervical y lumbar, como OA axial.

La prevalencia de OA cervical varía entre el 3.38% y el 20.46% en China (46,47). En el primer estudio el diagnóstico se realizó mediante exploración física y pruebas de

imagen, la segunda publicación es una revisión sistemática de la artrosis en personas de mediana edad y ancianos de China. Esta revisión incluyó seis estudios de OA cervical y la prevalencia osciló entre 7.51% (48) y 30.99% (49). Combinando los resultados, la prevalencia de OA cervical fue de 20.46% utilizando un modelo de efectos aleatorios. No hacen referencia a los criterios diagnósticos de OA cervical.

La prevalencia de OA lumbar también muestra gran variabilidad, entre el 7.44% (40) y el 75.8% (43). La primera, 7.44% (IC 95%: 6.21%-8.68%), es la prevalencia de OA lumbar ajustada en sujetos mayores de 18 años en Beijing, diagnosticados con criterios clínico-radiográficos (síntomatología, exploración física e imagen); la prevalencia bruta era 9.02 (IC 95%: 8.11-9.92). El estudio de *Cho et al.*, muestra una prevalencia de OA lumbar radiográfica en el 66% de la población estudiada, que eran coreanos mayores de 65 años (39). La mayor prevalencia se observó en los datos del estudio ROAD, en una población de al menos 60 años. Se diagnosticó la OA lumbar por criterios de K/L, si al menos cumplían el grado 2, con formación de osteofitos. La prevalencia fue de 75.8% con K/L grado 2 y de 50.4% con K/L grado 3.

#### **1.4. Prevalencia de artrosis en España**

En España se han publicado 3 estudios transversales en los que se ha calculado la prevalencia de la artrosis.

El primero, publicado en 1982, se realizó a partir de un estudio del pueblo de Los Cortijos (Ciudad Real). Se evaluaron un total de 827 personas, el 87% de la población seleccionada, mediante historia clínica, exploración física, análisis y estudio radiológico. El 20% de la población tenía más de 60 años. El 26,1% padecía artrosis (50).

El segundo estudio, llevado a cabo en Asturias, se publicó en 1993. Se evaluó a 702 personas mayores de 18 años, el 76% de la población invitada, seleccionadas según un muestreo aleatorizado, estratificado, polietápico y proporcional. Todas las personas fueron entrevistadas por médicos entrenados y se aplicaron criterios validados para establecer los diagnósticos. El 23,8% de la muestra se diagnosticó de OA (51).

El tercer estudio fue el EPISER 2000, promovido por la Sociedad Española de Reumatología, realizado en sujetos mayores de 20 años y en el que se estimó una prevalencia en España de artrosis sintomática de rodilla del 10,2 % (IC 95 %: 8,5 a 11,9) y de mano 6,2 % (IC 95 %: 5,9 a 6,5) (38,52). Es de destacar que en el EPISER2000 no se analizó la prevalencia de artrosis axial. Los cambios sociodemográficos y en hábitos de vida que han tenido lugar en los últimos años en España justifican actualizar los datos epidemiológicos de la OA (53). Los cambios sociodemográficos se resumen en un incremento en la proporción de personas mayores de 64 años y un aumento en el porcentaje de población extranjera, según datos del Instituto Nacional de Estadística (54). En cuanto a los hábitos de vida, se ha observado un incremento de las cifras de obesidad y sobrepeso, y cambios en el consumo de tabaco (55–57).

Por todo ello, en 2016 se decidió realizar el estudio EPISER 2016, promovido por la Sociedad Española de Reumatología, cuyo objetivo principal ha sido estimar la prevalencia en población adulta en España de las principales enfermedades reumáticas, entre ellas la de la artrosis en las localizaciones ya incluidas en el EPISER2000 (rodilla y mano) y en esta actualización se amplió a la columna cervical y lumbar, así como caderas. Como objetivo secundario, se ha explorado su asociación con variables sociodemográficas, antropométricas y de hábitos de vida.

### **1.5. Subtipos de artrosis: fenotipos y endotipos**

En 2009 *Brandt et al.* sugirieron que dividir la OA en primaria y secundaria, como se realizaba clásicamente, ya no era útil, ya que “toda la OA es secundaria” y que cualquier intento de subdividir la OA debía tener en cuenta el hecho de que la OA es en gran medida una condición impulsada por la respuesta al estrés mecánico en la articulación (58).

#### **1.5.1. Definición de fenotipo**

El fenotipo clínico puede definirse como las características observables de un organismo vivo que son producidas por las interacciones de factores genéticos y ambientales. Estos rasgos pueden definir y caracterizar un subtipo de población definida (59,60). En otras palabras, estos subgrupos de pacientes tienen características clínicamente observables

similares para identificar mejor a los individuos que tienen un mayor riesgo de progresión (fenotipo pronóstico) o que tienen más probabilidades de responder a una intervención específica (fenotipo prescriptivo) (61,62). En la actualidad, los fenotipos clínicos son el método más común de subagrupación. Esto puede conllevar varios problemas, el primero es que no haya pruebas o biomarcadores específicos que identifiquen un fenotipo particular; el diagnóstico, que puede no ser definitivo, generalmente se deja a juicio del médico o investigador. Además, todavía no existe una definición consensuada para subgrupos específicos de OA (5). El enfoque de las enfermedades según el fenotipo se está desarrollando no sólo en reumatología, sino en la mayoría de las especialidades como cardiología, oncología o neumología (63–65).

### **1.5.2. Definición de endotipo**

El endotipo es otro concepto que ha surgido en otras enfermedades crónicas como el asma (66). A diferencia de los fenotipos, que se basan en características clínicas y no están necesariamente conectadas a un mecanismo fisiopatológico establecido de enfermedad, un endotipo es un subtipo de enfermedad definido por distintos mecanismos fisiopatológicos, que incluyen vías de señalización celular, molecular y biomecánica (67). En biología, el endotipo puede definirse como una vía molecular específica que explica las propiedades observables de un fenotipo. En medicina, un endotipo es un subtipo de una enfermedad o condición, que se define por un mecanismo funcional o fisiopatológico distinto.

### **1.5.3. Fenotipos de artrosis de rodilla**

Cada vez está más claro que definir los fenotipos de OA en función de factores de riesgo como OA postraumática, OA relacionado con obesidad, OA relacionada con edad, OA postmenopáusica, OA genética u OA mecánica es demasiado simplista. Muchas personas tienen más de un factor de riesgo, sobre todo la sobrecarga mecánica.

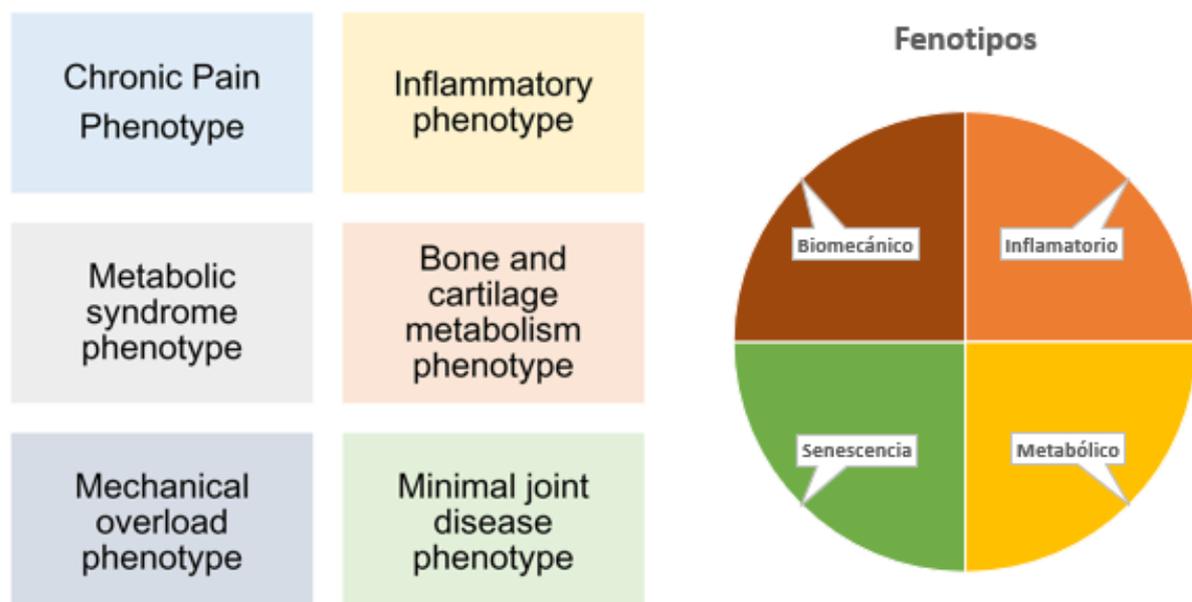
En los últimos años se han descrito múltiples fenotipos de OA. En una revisión sistemática realizada en 2016 de 24 estudios, se enumeraron 79 fenotipos de OA de rodilla, de ellos 42 provenían de un solo estudio, por lo que no se incluyeron en la síntesis de evidencia cualitativa. Los 37 subgrupos restantes se emparejaron y combinaron en seis grupos principales de variables que sugieren la existencia de diferentes mecanismos

(59). Los 6 fenotipos descritos fueron: 1) dolor crónico con sensibilización central, 2) inflamatorio, 3) síndrome metabólico, 4) metabolismo óseo y cartilaginoso, 5) sobrecarga mecánica con desalineación en varo y enfermedad del compartimento medial, 6) enfermedad articular mínima con síntomas clínicos menores y progresión lenta en el tiempo.

Un grupo de trabajo de expertos reunido por la Sociedad Europea para los Aspectos Clínicos y Económicos de la Osteoporosis, Osteoartritis y Enfermedades Musculoesqueléticas y la Sociedad de Medicina Geriátrica de la Unión Europea sugirió cuatro posibles perfiles de pacientes con OA: biomecánico, osteoporótico, metabólico e inflamatorio (68).

En otro artículo de revisión publicado en 2014 se propusieron cinco fenotipos potenciales: mecanotransducción, hormonal, metabólico, autoinflamatorio y genético (69).

Aunque no se han validado actualmente los resultados de los diferentes fenotipos, sí que se repiten en la mayoría de las descripciones un fenotipo inflamatorio, uno metabólico, uno de senescencia y uno biomecánico (Figura 2).



**Figura 2.** Fenotipos de OA de rodilla, modificada del artículo de *Mobasheri A. et al.* (5).

Con un enfoque diferente, otra revisión sistemática indica que existe una heterogeneidad significativa en la selección de los participantes de los estudios, así como las características y métodos utilizados para investigar los fenotipo de la OA de rodilla (70). Encuentran evidencia de que algunas características como sensibilización al dolor, angustia psicológica, gravedad radiográfica, índice de masa corporal (IMC), fuerza muscular, inflamación y comorbilidades (especialmente el síndrome metabólico) desempeñan un papel importante en la distinción de fenotipos clínicamente distintos. Además, el género, la obesidad y otras anomalías metabólicas como el patrón de daño del cartílago y la inflamación pueden estar implicados en la delimitación de los fenotipos estructurales de la gonartrosis. Según sus hallazgos, las características del paciente y de la enfermedad deben considerarse para fenotipar a los pacientes con OA de rodilla. De los 26 estudios, sólo cinco incluyeron características de más de un dominio (clínico, imagen y/o laboratorio), el resto sólo se basaron en una característica de la enfermedad. Se ha sugerido que una definición de los fenotipos de OA de rodilla debe tener en cuenta diferentes aspectos de la OA, como la presentación clínica, los patrones de afectación articular, la fisiopatología, el pronóstico y posiblemente, los biomarcadores (71).

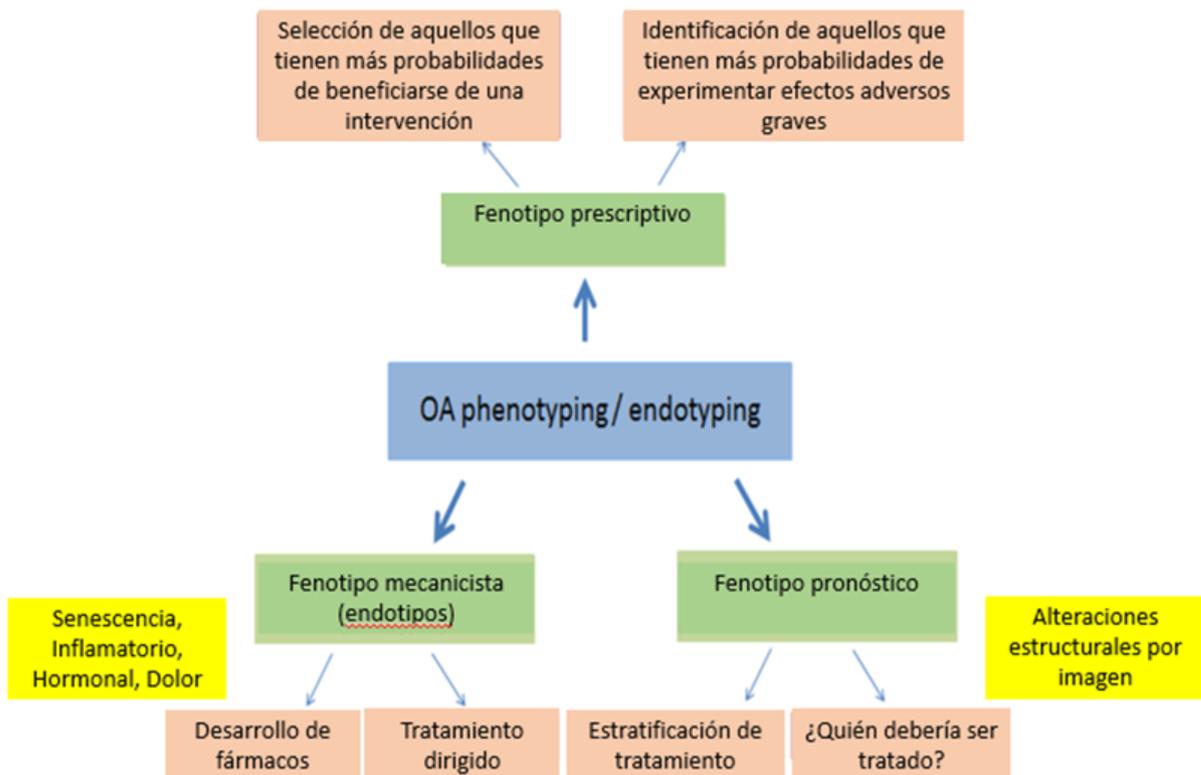
El grupo de *Dell'Isola et al.* usaron datos de la *Osteoarthritis Initiative* (OAI) para clasificar a las personas con OA de rodilla en los grupos que había predefinido previamente, comparándolos por características demográficas y resultados de OA (72). Los pacientes que tenían más de un fenotipo se asignaron a un grupo diferente llamado "OA de rodilla compleja". Los autores pudieron asignar fenotipos para el 84% de los casos con una superposición del 20%. La duración de la enfermedad fue menor en la enfermedad articular mínima y el fenotipo de dolor crónico incluía más mujeres (81%). Este estudio demostró la viabilidad de utilizar un sistema de clasificación para los individuos con OA de rodilla y ubicarlos en distintos fenotipos según las características específicas de los subgrupos.

En 2020 se publicó el consenso para realizar investigaciones sobre fenotipos de OA (73). Varios estudios argumentan a favor de la existencia de real de subgrupos con distintos mecanismos fisiopatológicos y/o de dolor (72,74–76).

Existe una necesidad crítica de definir con precisión los factores que podrían contribuir al fenotipado de OA a partir de un gran número de variables potencialmente relevantes.

Para que el fenotipado sea exitoso, se necesitan conjuntos de datos con un conjunto diverso de variables y resultados bien definidos. Esto puede incluir factores sociodemográficos (edad, raza, sexo, IMC, ocupación), mediciones clínicas, de imagen y bioquímicas, además de medidas mecánicas.

Las 3 categorías principales para el fenotipado de OA son: el fenotipo mecanicista, el pronóstico y el de respuesta a tratamiento o prescriptivo (Figura 3).



**Figura 3.** Fenotipos y endotipos, ejemplos y usos potenciales. Modificada de *Deveza LA et al.* (77).

El **fenotipo mecanicista** está establecido por los endotipos y mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad; es un subtipo de enfermedad definido por un mecanismo molecular. Algunos estudios han sugerido un endotipo estructural relacionado con el envejecimiento o la senescencia celular, principalmente en modelos preclínicos (78,79). No sólo se ha observado mayor gravedad de la OA, sino también diferencias en la expresión génica y las vías representadas por estos genes en ratones más viejos en comparación con ratones más jóvenes en un modelo de OA inducida por lesiones (80), lo que sugiere que el mismo modelo de OA puede dar lugar a diferentes fenotipos dependiendo de los años. Definir un endotipo de senescencia en la OA humana puede ser importante, ya que se están desarrollando medicamentos para el

tratamiento de la OA llamados senolíticos, que atacan y eliminan las células senescentes de la articulación (81). Otro endotipo con gran interés clínico es el inflamatorio, pero de momento aún no se ha definido completamente. Otros endotipos potenciales incluyen los asociados con factores metabólicos (82), disregulación hormonal (83,84) y los endotipos del dolor, con mayores características de sensibilización.

El **fenotipo pronóstico** se refiere a los subgrupos que tienen más probabilidades, dentro de un período específico, de alcanzar un resultado específico de interés, como podría ser la progresión de la enfermedad definida por el deterioro de las características estructurales de la articulación y empeoramiento del dolor. Las alteraciones estructurales que se observan en el cartílago articular, la membrana sinovial, el hueso subcondral y otros tejidos periarticulares mediante técnicas de imagen como la radiografía, la resonancia magnética (85), la ultrasonografía (86) y la tomografía computarizada están precedidas por cambios moleculares y celulares que se producen muchos años antes de que los cambios estructurales salgan a la luz (87). De hecho, la “fase molecular” de la OA puede permanecer latente durante décadas (88).

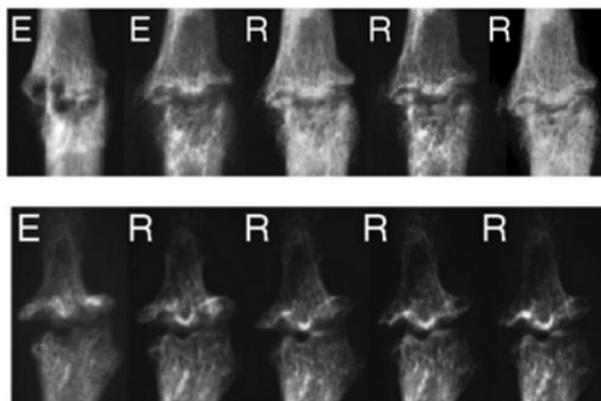
El **fenotipo prescriptivo** explica que es más probable que los subgrupos respondan a una intervención específica con un resultado de interés, como mejoría del dolor o la función. También podría identificar a pacientes con más probabilidades de experimentar efectos secundarios. La personalización de la atención de acuerdo con las características clínicamente relevantes puede optimizar los efectos de los tratamientos para la OA. Hasta la fecha, la mayoría de los análisis que investigan los efectos de subgrupos de las intervenciones en OA han sido post hoc y exploratorios.

Las alteraciones de la OA precoz pueden estudiarse utilizando plataformas epigenómicas, transcryptómicas, proteómicas, metabolómicas y lipidómicas (89), así como monitorizando los cambios del secretoma de los condrocitos (90). Teniendo en cuenta la gran cantidad de datos que deben usarse para establecer fenotipos se están empezando a utilizar metodologías de inteligencia artificial para definir grupos de mayor riesgo y dirigir posibles terapias en futuros ensayos clínicos.

La investigación de fenotipos en otras articulaciones ha quedado muy rezagada con respecto a la OA de rodilla y debería ser también el foco de futuros estudios.

#### 1.5.4. Fenotipos de artrosis de mano

En la OA de mano existen diferentes subconjuntos según el tipo de afectación: rizartrrosis, nodular o erosiva. El término “erosivo” fue utilizado por primera vez en 1966 (91), aunque previamente se había denominado “osteoartritis interfalángica” a la artritis localizada en las articulaciones de los dedos que presentaba cambios destructivos con episodios inflamatorios intermitentes y que conducía eventualmente a deformidad y anquilosis (92). Las recomendaciones EULAR sugieren considerar la OA erosiva de manos (*Erosive Hand OA*, EHOA) como un subconjunto de la artrosis de mano (93). La etiopatogenia poco clara crea controversia en cuanto a considerarla como una entidad separada en lugar de una fase severa en un continuum de la OA de manos. La EHOA se define radiográficamente por erosiones óseas subcondrales en las articulaciones interfalángicas, destrucción cortical y cambios reparadores posteriores, que pueden incluir la anquilosis ósea (94). Las características clínicas incluyen un inicio brusco de dolor intenso, grados variables de rigidez, hinchazón de las articulaciones, deformidades y eritema (95,96). Además, la EHOA también se caracteriza por una frecuencia mayor de sinovitis y progresión radiográfica (97). Se han definido cinco fases radiográficas distintas de progresión de la enfermedad: articulación normal, fase estacionaria con características clásicas no erosivas relacionadas con la OA, desaparición del espacio articular, erosivo y fase de remodelado (98). En la Figura 4 se pueden ver dos de estas fases.



**Figura 4.** Fases anatómicas de progresión en la OA erosiva de manos. "E": fase erosiva, "R": fase reparativa. Se muestra la progresión en las articulaciones interfalángicas distales en un año. Modificada de *Verbruggen G et al.* (99).

### **1.5.5. Fenotipo de artrosis axial**

La OA de columna (axial) es una disfunción clínica y patológica que conlleva el fallo funcional de las articulaciones sinoviales facetarias. Este proceso involucra a toda la articulación, incluido el hueso subcondral, el cartílago, los ligamentos, la cápsula, la membrana sinovial, los músculos paraespinales periarticulares y los tejidos blandos (100). Kirkaldy-Willis describió la cascada de afectación espinal por la afectación de los tres complejos articulares compuestos por el disco intervertebral (frontal) y las dos articulaciones cigapofisarias o facetarias lumbares (posteriores) (101). Mientras la mayoría de los pacientes experimentan una alteración inicial en las estructuras anteriores, algunos individuos (10-20%) muestran un patrón de destrucción posterior aislado sin pérdida sustancial de altura del disco. La edad avanzada, el mayor índice de masa corporal y el sexo femenino se asocian con esta mayor afectación en elementos posteriores (102).

### **1.6. Tratamiento para la artrosis**

En los últimos años ha habido un gran esfuerzo para desarrollar terapias para mejorar la atención de los pacientes con OA tanto desde la perspectiva sintomática como desde el punto de vista de modificación de la estructura. A pesar de eso, no se ha demostrado que las terapias modifiquen la progresión de la enfermedad o que sean altamente efectivas para el alivio sintomático, aparte del reemplazo articular para la enfermedad avanzada, lo que genera una profunda decepción entre los investigadores, pacientes y médicos (62). Recientemente ha surgido un importante esfuerzo de investigación para identificar el fenotipo con mayor riesgo de progresión y mecanismos de la enfermedad que serían adecuados para el tratamiento específico con estrategias de prevención.

Actualmente, el mayor reto es la estratificación de pacientes para que de forma individual cada uno reciba el fármaco más apropiado. Para ello se está avanzando en la investigación en Medicina Personalizada o Medicina de Precisión. La Medicina Personalizada estrictamente se basa en incluir la información molecular (genómica, proteómica, transcriptómica) de los individuos para predecir y prevenir enfermedades, desde un punto de vista participativo, que implica al individuo en la toma de decisiones.

La Medicina de Precisión es un concepto similar, aunque algo más amplio: incorpora datos de salud poblacional como el estilo de vida y factores ambientales (103). Los biomarcadores son todas esas variables que se pueden recoger y medir; pueden ser clínicos, de imagen o moleculares. Los marcadores clínicos y los de imagen se denominan biomarcadores descriptivos (marcadores secos), reflejan el estado de la enfermedad de forma indirecta como los parámetros inflamatorios (PCR, VSG) y ayudan a poner nombre a una enfermedad que ya es sintomática, de la que ya se ve un fenotipo. Los marcadores moleculares son biomarcadores mecanísticos (marcadores húmedos), están directamente relacionados con el mecanismo patogénico de la enfermedad; es el sustrato que subyace detrás del fenotipo y es lo que se denomina endotipo (104). Permiten diagnosticar la enfermedad asintomática, realizar estudios de pronóstico y predicción de respuesta.

Hasta la fecha, no existe una estrategia farmacológica eficaz para prevenir la progresión de la OA. El alivio del dolor sigue siendo la principal preocupación médica no satisfecha. La eficacia de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), tanto los inhibidores selectivos como no selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) (coxibs), sigue siendo modesta, con varios problemas relacionados con su seguridad y tolerabilidad (105,106). Debido a estas limitaciones, el dolor de la OA está mal controlado. Una opción válida para el tratamiento de la OA de rodilla son los fármacos sintomáticos de acción lenta para la OA (SYSADOA). El ensayo GAIT fue el primer estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que demostró la eficacia de la combinación de glucosamina y condroitín sulfato en el subgrupo de pacientes con dolor de rodilla de moderado a severo (107). Para completar ese primer estudio se diseñó el ensayo MOVES, un estudio multicéntrico de intervención en OA con SYSADOA, para confirmar la no inferioridad del sulfato de condroitina con clorhidrato de glucosamina frente a Celecoxib para reducir el dolor severo en pacientes con OA de rodilla (108). Ambos estudios respaldan que esta combinación de fármacos parece ser beneficiosa en el tratamiento de pacientes con OA de rodilla, ofreciendo una alternativa segura y eficaz para aquellos pacientes con afecciones cardiovasculares o gastrointestinales.

Existen numerosas opciones para evaluar resultados clínicamente relevantes en la OA, como el Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC),

que evalúa dolor, rigidez y capacidad funcional (109); el índice algofuncional de Lequesne (110) que consta de 10 apartados que evalúan dolor, molestias e incapacidad funcional; el Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS), que recoge la opinión del paciente acerca del dolor, rigidez y otros síntomas como tumefacción, rigidez, crujidos...así como capacidad funcional (111) y las medidas de resultado en OA creadas por Outcome Measures in Arthritis Clinical Trials-Osteoarthritis Research Society International (OMERACT-OARSI) (112–114), que tienen 3 dominios: dolor, función física y valoración global del paciente. Las mediciones bioquímicas en suero, orina y líquido sinovial deben considerarse como herramientas adicionales para evaluar la eficacia del tratamiento y permite la identificación precoz de pacientes respondedores durante la progresión de la enfermedad. La correcta selección de la población de pacientes OA de rodilla, antes de iniciar un ensayo clínico, es obligatoria, especialmente considerando la heterogeneidad de la enfermedad, que comprende una serie de distintos fenotipos (115–117). La identificación del fenotipo debe centrarse en aquellos subgrupos que podrían influir en la respuesta a los medicamentos, lo que permite intervenciones dirigidas. En el último año se han llevado a cabo varios estudios para identificar subgrupos de OA de rodilla clínicamente homogéneos, como los basados en datos de la OAI (72,75,115). La predicción de la respuesta a fármacos basada en el análisis de múltiples variables clínicas y datos “ómicos” son obligatorios para lograr el objetivo de la medicina de precisión en reumatología (118,119). Esto ayudará a los clínicos en la toma de decisiones para el manejo de los pacientes con OA de rodilla y, en última instancia, beneficiar a los pacientes al hacer coincidir sus perfiles proteómicos con la terapia más efectiva disponible.

### **1.7. Cohortes de artrosis**

Cuando hablamos de cohortes no podemos dejar de mencionar uno de los registros más importantes a nivel mundial para el estudio del riesgo cardiovascular, el estudio Framingham iniciado en 1948. En la actualidad existen importantes cohortes centradas en la OA como son la de la OAI (EE. UU.) y la de Cohort Hip and Cohort Knee (CHECK, Holanda) (120).

La cohorte de la OAI es un estudio observacional multicéntrico de cohortes longitudinal de once años de OA, patrocinado por los Institutos Nacionales de Salud (parte del Departamento de Salud y Servicios Humanos). Esta cohorte documenta la historia natural de la OA de rodilla en todo el espectro de la enfermedad, incluidos sujetos en riesgo, aquellos con enfermedad preclínica o temprana, sujetos con OA establecida y aquellos que se encuentran en una etapa avanzada. En la OAI se han documentado marcadores de imagen, bioquímicos, genéticos y de riesgo de la OA de rodilla. La comparación de estas métricas con los resultados estructurales y/o clínicos pueden permitir comprender la prevención y el tratamiento de esta patología. El diseño del estudio OAI, las medidas, los datos clínicos y las imágenes DICOM están disponibles para su descarga a través de un sitio web. Además, hay disponible una variedad de evaluaciones de imágenes cuantitativas y semicuantitativas. Estos datos deberían permitir la evaluación y generación de hipótesis. En este protocolo se incluyen pacientes de entre 45 y 79 años con o en riesgo de OA de rodilla fémoro-tibial sintomática, desde marzo de 2004 hasta mayo de 2006. Se dividen posteriormente en tres subcohortes: de progresión, de incidencia y de control. La cohorte de incidencia son pacientes con síntomas frecuentes de rodilla sin OA radiográfica.

En los Países Bajos, la Asociación Holandesa de Artritis inició desde octubre de 2002 hasta septiembre de 2005 un estudio de seguimiento prospectivo de 10 años en participantes con dolores iniciales de OA de rodilla y/o cadera. Los pacientes debían tener entre 45 y 65 años. Se registraron datos de imagen, muestras de sangre y orina, factores kinesiológicos como el dolor de la articulación durante el movimiento o los rangos de movilidad en grados (con un goniómetro), función corporal con escalas de dolor, rigidez y fatiga de forma anual y factores ambientales y personales.

En nuestro centro, existe la cohorte de seguimiento del Complejo Hospitalario de A Coruña (CHUAC), PROCOAC (PROspective COhort of A Coruña). Está centrada en el estudio de la artrosis periférica en manos, rodillas y caderas. Este proyecto se inició en 2006 con el estudio de un grupo de pacientes que había acudido al Servicio de Urgencias de nuestro hospital por dolor abdominal y a los que se les había realizado una radiografía de abdomen en la que se podían valorar ambas caderas en nuestra población. Con esa

información estudiamos la presencia de artrosis de cadera. Así los criterios de inclusión de la población que constituye la cohorte son:

- a) pacientes mayores de 55 años atendidos en el Servicio de Urgencias de nuestro hospital y a los que se les realizó una radiografía simple de abdomen (incluidas ambas caderas, lo que nos permitía detectar la presencia o no de artrosis)
- b) pacientes atendidos en nuestro Servicio de Reumatología con dolor en las manos y con un diagnóstico de OA radiográfica según los criterios de ACR (121)
- c) pacientes con dolor de rodilla y con un diagnóstico de OA radiográfica de rodilla siguiendo los criterios de la ACR (122)
- d) pacientes con dolor en la cadera y diagnosticados de OA radiográfica de cadera siguiendo también los criterios de la ACR (123).

La inclusión de pacientes continúa activa en la actualidad. Se registran datos clínicos, analíticos y radiográficos.

A diferencia de nuestra cohorte, la procedencia de los sujetos para la cohorte OAI y CHECK corresponde en un 75% a anuncios, incluidos sitios web. Además, los criterios de inclusión son también diferentes: la de la CHECK está centrada en rodilla o cadera y la de la OAI en la rodilla, exclusivamente. Nosotros incluimos en el análisis la afectación de las manos, además de la rodilla y cadera. Las evaluaciones se efectúan cada 2 años, si bien las otras cohortes realizan estos procedimientos anualmente.

## 2. OBJETIVOS

**Objetivo 1:** Descripción de fenotipos de pacientes con OA en el estudio EPISER 2016

**Objetivo 2:** Caracterización del fenotipo axial de pacientes con OA en el estudio EPISER 2016

**Objetivo 3:** Descripción de fenotipos de pacientes con OA en la cohorte PROCOAC

**Objetivo 4:** Descripción del fenotipo de artrosis erosiva de manos en la cohorte PROCOAC

**Objetivo 5:** Estudio de biomarcadores para predecir la respuesta terapéutica en pacientes con OA de rodilla



### 3. MATERIAL Y MÉTODOS

#### 3.1. Objetivo 1: Descripción de fenotipos de pacientes con OA en el estudio EPISER 2016

La metodología y características de la muestra del estudio EPISER 2016 han sido descritas previamente de forma exhaustiva (124,125). De forma resumida, se trata de un estudio transversal de base poblacional para estimar la prevalencia de 13 enfermedades reumáticas (artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, OA sintomática de mano, rodilla, cadera, columna cervical y lumbar, fibromialgia, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, síndrome de Sjögren, gota y fractura osteoporótica sintomática) en la población adulta ( $\geq 20$  años) en España. Suponiendo una distribución de Poisson, una muestra de 4000 individuos permitiría un intervalo de confianza (IC) del 95% de 0,30 a 0,77 para una prevalencia del 0,5% (esperada para la artritis reumatoide) y de 0,14 a 0,54 para una prevalencia del 0,3% (esperada para artritis psoriásica). Suponiendo que los valores faltantes alcanzarían el 20%, se consideró necesario incluir alrededor de 5000 personas. Se realizó un muestreo aleatorizado polietápico estratificado y por conglomerados en función de los municipios rurales/urbanos, sexo y edad de acuerdo con la distribución de la población en España. Participaron sujetos residentes en 78 municipios de las 17 comunidades autónomas, pertenecientes al área de referencia de 21 hospitales (Figura 5). Dado el tamaño muestral alcanzado y la magnitud limitada de las diferencias con la población general para las características analizadas, se podría considerar que la muestra finalmente incluida en el EPISER2016 es representativa de la población general adulta en España para la estimación de la prevalencia de enfermedades reumáticas. La muestra incluida en el estudio de la prevalencia de la artrosis estuvo formada por 3.336 individuos de 40 o más años.

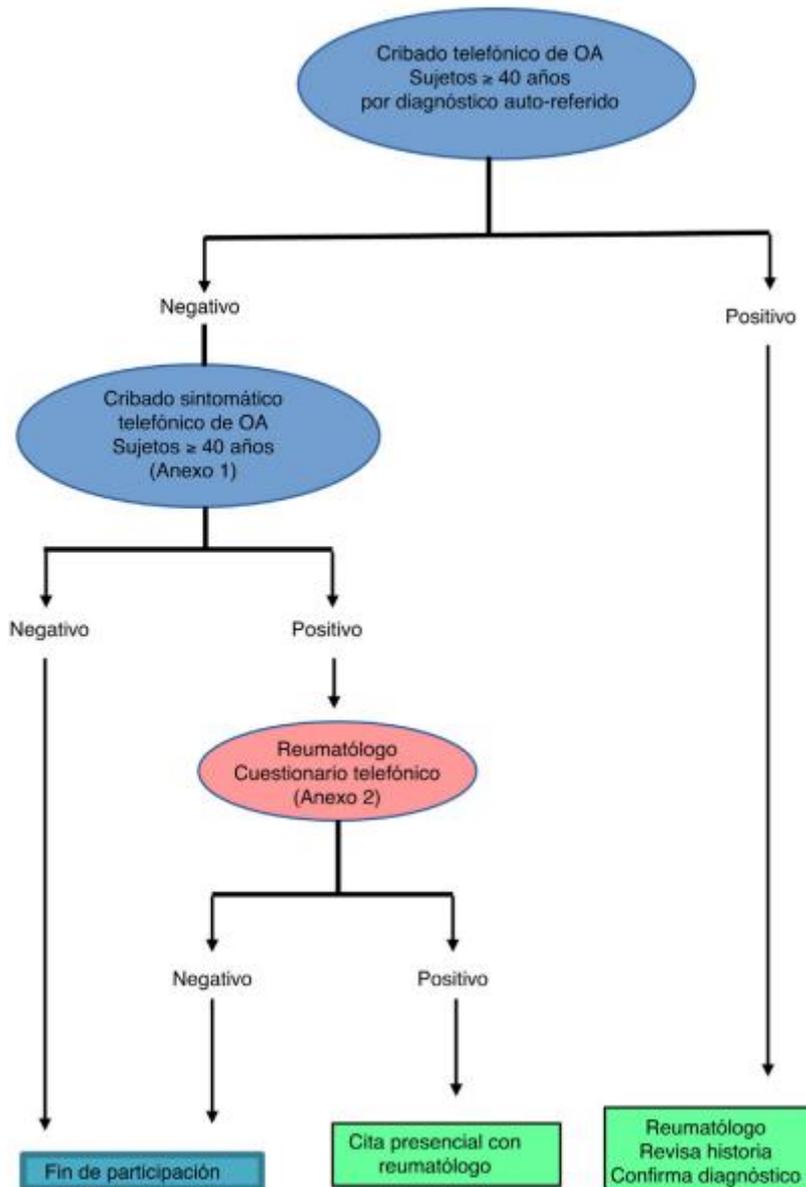


**Figura 5. Hospitales y municipios participantes en cada una de las comunidades autónomas:** Hospital General Universitario de Elda: Canada, Algueña, Sax, Beneixama, Biar, El Pinós, Salinas, Hondón de los Frailes, Hondón de las Nieves (Comunidad Valenciana). Hospital General de Ontinyent: Fontanars del Aforins, Atzeneta D'Albaida, Bocairent, Agullent, Aiello de Malferit, Albaida, Bèlgida, Palomar, Benisoda, Carrícola, Bufalí (Comunidad Valenciana). Complejo Asistencial Universitario de Palencia: Torquemada, Baltanás, Paredes de Nava, Dueñas, Villada, Herrera de Pisuerga, Carrión de los Condes, Saldaña, Osorno (Castilla y León). Hospital Comarcal de Monforte de Lemos: Quiroga, Carballado, Folgoso do Courel, Chantada, Bóveda, Saviñao, Sober, Pantón (Galicia). Complejo Hospitalario de Navarra: Lekunberri, Aoiz, Mendigorria, Sangüesa, Olite, Irurtzun, Puente de la Reina, Larraga, Falces (Navarra). Hospital Universitario Puerta del Mar: San Fernando, Cádiz (Andalucía). Complejo Hospitalario Universitario de Jaén: Martos, Jaén (Andalucía). Hospital Universitario Central de Asturias: Langreo, Oviedo (Asturias). Hospital de Barbastro: Barbastro, Monzón (Aragón). Hospital Comarcal de Inca: Inca, Sa Pobla (Islas Baleares). Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria: Güimar, Candelaria (Islas Canarias). Hospital Universitario Marqués de Valdecilla: Camargo, Santander (Cantabria). Complejo Hospitalario Mancha Centro: Campo de Criptana, Alcázar de San Juan (Castilla La Mancha). Hospital Universitario Germans Trias i Pujol: El Masnou, Santa Coloma de Gramenet, Sant Adrià del Besós (Cataluña). Hospital Universitari Parc Taulí: Barberà de Vallès, Sabadell (Cataluña). Hospital de Mérida: Mérida, Almendralejo, Montijo (Extremadura). Fundación Hospital de Calahorra: Calahorra, Arnedo (La Rioja). Hospital Universitario Severo Ochoa: Leganés (Madrid). Hospital El Escorial: San Lorenzo de El Escorial, Galapagar (Madrid). Hospital Rafael Méndez: Águilas, Lorca (Murcia). Hospital Universitario de Cruces: Sestao, Baracaldo (País Vasco).

Desde noviembre de 2016 a octubre de 2017, los participantes de cada municipio fueron contactados mediante marcación de dígitos aleatorios y un sistema de entrevistas telefónicas asistido por computadora (CATI) para realizar cuestionarios de selección. Una empresa externa de investigación sociológica con experiencia en el campo de la salud y con servicio de centro de llamadas (Ipsos España) implementó tanto la selección aleatoria de teléfonos en cada municipio como las entrevistas de cribado inicial. En el caso de llamadas telefónicas no contestadas, se realizaron un mínimo de seis intentos durante diferentes períodos de tiempo. Si después de estos intentos no había respuesta o el sujeto se negaba a participar, se seleccionaba aleatoriamente otro número de teléfono dentro del mismo municipio.

Entrevistadores de un centro de llamadas realizaron un cribado mediante cuestionario telefónico, que contemplaba 2 vías complementarias: diagnóstico autorreferido y cribado por síntomas (Figura 6, Anexo 1). Si los pacientes referían que ya tenían diagnóstico previo, posteriormente un reumatólogo investigador hacía la confirmación diagnóstica revisando la historia clínica. Los pacientes que no tenían diagnóstico ya establecido, según las respuestas a las preguntas para el cribado por síntomas, podían cumplir criterios de sospecha o no. Si no los cumplían, se terminaba su participación en el estudio. Si los cumplían, el siguiente paso consistía en que un reumatólogo empleaba otro cuestionario telefónico más específico (Anexo 2) para seleccionar a las personas en las que persistía la sospecha de diagnóstico de artrosis. Estos pacientes eran citados con el reumatólogo para una exploración física y radiográfica para confirmar definitivamente o descartar el diagnóstico.

Se consideraron pérdidas aquellos casos en que el sujeto completó el cuestionario telefónico inicial con resultado positivo en el cribado de artrosis y el reumatólogo no pudo confirmar o descartar el diagnóstico.



**Figura 6.** Flujo del centro de llamadas y del cribado mediante cuestionario telefónico.

Se solicitó el consentimiento informado oral de todos los sujetos en el primer contacto telefónico. Además, se solicitó por escrito a aquellos participantes que acudieron a consulta para la exploración física y pruebas complementarias. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación del Hospital Universitario de Canarias (número de aprobación: Acta 12/2016), que actuó como REC de referencia, y de los REC de los centros participantes que requirieron aprobar el estudio localmente. El estudio se realizó de conformidad con los principios de la Declaración de Helsinki.

Para la definición de caso (para la vía del cribado por síntomas) el flujo en cada una de las localizaciones fue el siguiente:

### **3.1.1. Artrosis de columna cervical**

Ante la ausencia de criterios aprobados por una sociedad o grupo científico específico para el diagnóstico de artrosis axial (columna cervical y lumbar), un miembro del comité científico especializado en artrosis definió los criterios utilizados en este estudio. Estos fueron aceptados por la investigadora principal y por el resto de los miembros del comité científico.

- Cribado por síntomas: se consideró positivo si el individuo había tenido dolor cervical no debido a traumatismo ni sobreesfuerzo, de al menos 3 meses de duración (aunque el dolor tuviese altibajos) y que se agravaba con los movimientos del cuello.

- Mantenimiento de la sospecha: se interrogó nuevamente al individuo para confirmar las características del dolor descritas en el apartado de cribado. Si estaban presentes, se le preguntó si le habían realizado estudio radiográfico y el resultado. Se mantuvo la sospecha si el individuo refería dolor de las características descritas con estudio radiológico anormal o sin dicho estudio.

- Confirmación diagnóstica: para esta enfermedad no existen unos criterios aprobados por una sociedad o grupo científico.

Por ello, se han definido específicamente para este estudio los siguientes criterios:

- 1) Dolor mecánico cervical de más de 3 meses evolución.
- 2) Rigidez de menos de 30 min o ausencia de rigidez.
- 3) Osteofitos vertebrales o disminución de espacio intervertebral con esclerosis de platillos.
- 4) Esclerosis en articulaciones interapofisarias.

Se confirmaba el diagnóstico si se cumplían los 2 criterios clínicos (1 y 2) y, al menos, uno de los radiológicos (3 y 4).

### **3.1.2. Artrosis de columna lumbar**

- Cribado por síntomas: se consideró positivo si el individuo había tenido dolor lumbar no debido a traumatismo ni sobreesfuerzo, de al menos 3 meses de duración (aunque el dolor tuviese altibajos) y que se agravaba al coger peso o hacer esfuerzos.

- Mantenimiento de la sospecha: se interrogó nuevamente al individuo para confirmar las características del dolor descritas en el apartado de cribado. Si estaban presentes, se le preguntó si le habían realizado estudio radiográfico y su resultado. Se mantuvo la sospecha si el individuo refería dolor de las características descritas y resultado anormal en la radiografía, o sin radiografía.

- Confirmación diagnóstica: para esta enfermedad no existen unos criterios aprobados por una sociedad o grupo científico. Por ello, se han definido específicamente para este estudio los siguientes criterios:

- 1) Dolor mecánico lumbar de más de 3 meses evolución.
- 2) Rigidez de menos de 30 min o ausencia de rigidez.
- 3) Osteofitos vertebrales o disminución de espacio intervertebral con esclerosis de platillos.
- 4) Esclerosis en articulaciones interapofisarias.

Se confirmaba el diagnóstico si se cumplían los 2 criterios clínicos (1 y 2) y, al menos, uno de los radiológicos (3 y 4).

### **3.1.3. Artrosis de cadera**

- Cribado por síntomas: se consideró positivo si el individuo refería dolor de cadera o ingle no debido a traumatismo ni sobreesfuerzo, de más de 4 semanas de duración, que se agravaba con el esfuerzo, al caminar o al subir o bajar escaleras.

- Mantenimiento de la sospecha: se mantuvo la sospecha si el individuo refería dolor de las características descritas y resultado anormal en una radiografía previa, o sin radiografía.

- Confirmación diagnóstica: se emplearon los criterios clínico-radiológicos del ACR (123):

Dolor en cadera y dos de los siguientes:

- 1) VSG menor de 20 mm por hora.
- 2) Osteofitos acetabulares o femorales en la radiografía.
- 3) Espacio articular disminuido en la radiografía

#### **3.1.4. Artrosis de rodilla**

- Cribado por síntomas: se consideró positivo si el individuo refería dolor de rodilla no debido a traumatismo ni sobreesfuerzo, de más de 4 semanas de duración, que empeoraba con el esfuerzo, al caminar o al subir o bajar escaleras.

- Mantenimiento de la sospecha: se mantuvo la sospecha si el individuo refería dolor de las características descritas y resultado anormal en una radiografía previa o sin radiografía.

- Confirmación diagnóstica: se emplearon los criterios clínico-radiológicos y los criterios clínicos, ambos del ACR (122). Los criterios clínicos fueron los mismos utilizados en el EPISER2000.

Criterios clínico-radiológicos: dolor de rodilla con osteofitos en la radiografía y al menos uno de los siguientes:

- 1) Edad mayor de 50 años
- 2) Rigidez matutina de 30 minutos o menos
- 3) Crepitación al movimiento

Criterios clínicos: dolor de rodilla acompañado de la menos cuatro de estos seis criterios:

- 1) Edad mayor de 50 años
- 2) Rigidez matutina de 30 minutos o menos
- 3) Crepitación al movimiento

4) Dolor a la presión en interlíneas articulares

5) Ausencia de síntomas evidentes de inflamación

### **3.1.5. Artrosis de mano**

- Cribado por síntomas: se consideró positivo si el individuo refería dolor de mano no debido a traumatismo ni sobreesfuerzo, de más de 4 semanas de duración, que empeoraba con el uso de las manos o con el movimiento de los dedos.

- Mantenimiento de la sospecha: se mantuvo la sospecha si el individuo refería dolor de las características descritas y resultado anormal en una radiografía previa, o sin radiografía.

- Confirmación diagnóstica: se emplearon los criterios clínicos del ACR (121), que fueron utilizados también en el EPISER2000:

Dolor o rigidez de la mano, acompañado de:

1) Engrosamiento con tejidos duros de dos o más de las diez articulaciones seleccionadas (interfalángicas distales y proximales de los dedos 2º y 3º, y las trapeciometacarpianas de ambas manos)

2) Signos de tumefacción presentes en menos de tres articulaciones metacarpofalángicas

3) Al menos uno de los siguientes:

a. Engrosamiento con tejidos duros de dos o más articulaciones interfalángicas distales.

b. Deformidad de una o más de las diez articulaciones seleccionadas

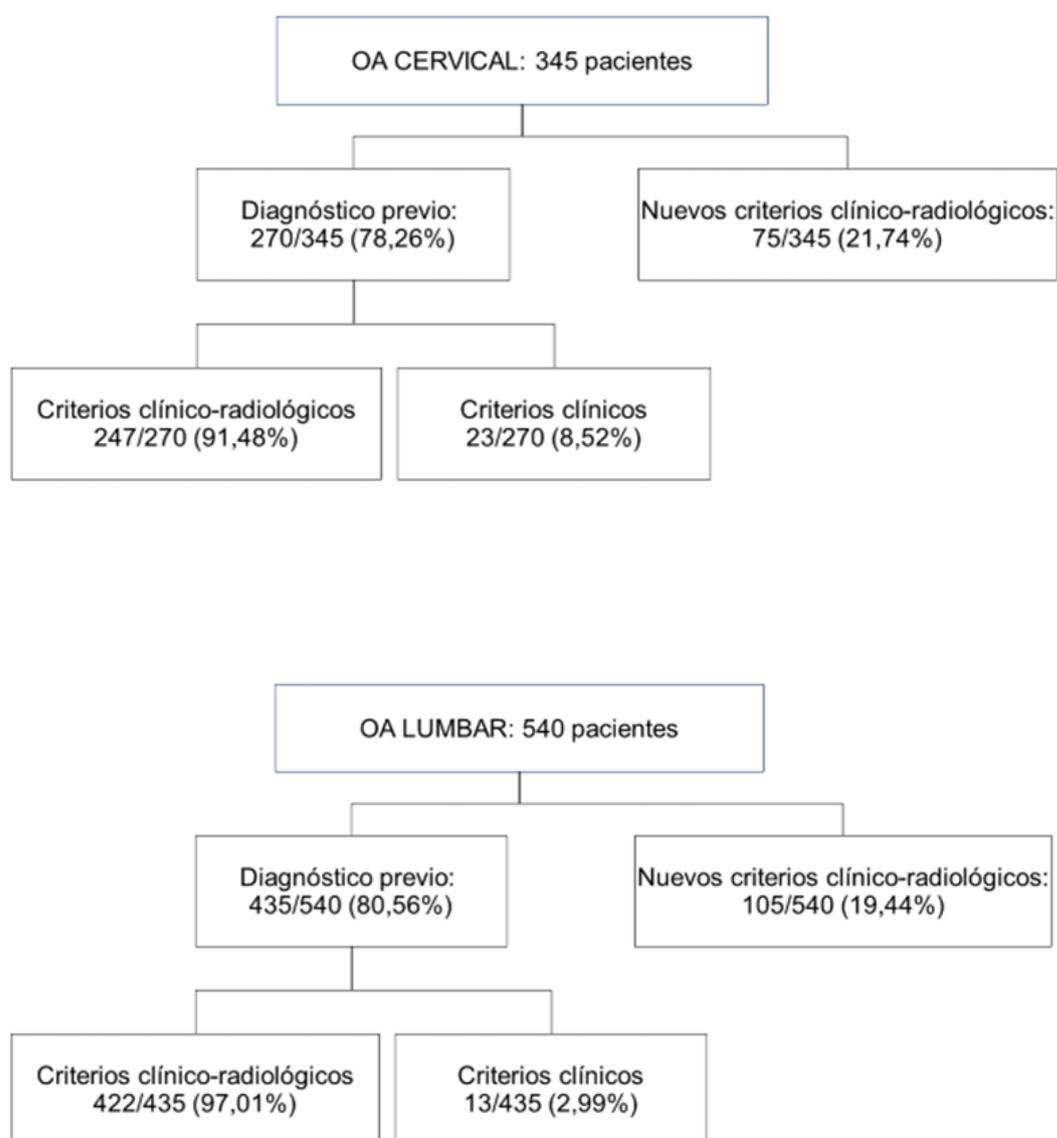
### 3.1.6. Análisis estadístico

Para el cálculo de la prevalencia y su intervalo de confianza al 95% se tuvo en cuenta el diseño de la muestra y se calcularon los pesos en función de la probabilidad de selección en cada una de las etapas del muestreo, tomando como referencia la distribución de la población en España según datos del padrón del Instituto Nacional de Estadística. Esta ponderación se hizo considerando la edad, el sexo y el origen geográfico (se definieron 3 zonas: Norte [Galicia + Asturias + Cantabria + País Vasco + Navarra + La Rioja], Mediterráneo e Islas Canarias [Cataluña + Comunidad Valenciana + Islas Baleares + Murcia + Andalucía + Islas Canarias] y Centro [Comunidad de Madrid + Castilla y León + Aragón + Castilla-La Mancha + Extremadura]).

Por último, se diseñaron modelos predictivos para analizar cuáles de las variables sociodemográficas, antropométricas y de hábitos de vida incluidas en el cuestionario telefónico se asociaban con cada una de las enfermedades incluidas en el EPISER2016. Para ello, se calculó primero un análisis bivariante de la asociación de la enfermedad con cada una de las variables y posteriormente se construyeron modelos de regresión logística binaria partiendo de aquellas variables con un valor de  $p < 0,2$  en el análisis bivariante (edad y sexo se incluyeron en el modelo, con independencia del valor de  $p$  en el bivariante). Las asociaciones con  $p < 0,05$  se consideraron estadísticamente significativas. Para las comparaciones entre áreas de España se decidió utilizar el Norte como categoría de referencia, ya que en la mayor parte de los análisis multivariantes de las diferentes localizaciones de artrosis se observó que era la categoría de menor ocurrencia de la enfermedad. En los análisis se empleó el programa estadístico IBM SPSS Statistics v22.

### 3.2. Objetivo 2: Caracterización del fenotipo axial de pacientes con OA en el estudio EPISER 2016

Los criterios de OA cervical y lumbar se utilizaron para confirmar aquellos casos no diagnosticados antes del estudio. En el caso de pacientes previamente diagnosticados, no se intentó verificar activamente que cumplieran los criterios según su historia clínica; se aceptaron diagnósticos claramente identificados independientemente de los criterios aplicados (clínico o clínico-radiográfico) (Figura 7).



**Figura 7.** Número de casos de OA cervical y lumbar según los criterios diagnósticos.

Las variables recogidas en el primer cuestionario telefónico consistieron en características demográficas (edad por décadas, sexo, área geográfica de España — Norte, Mediterráneo y Canarias y Centro—, tipo de municipio —urbano si al menos un municipio superaba los 10.000 habitantes— y educativo nivel: básico, medio o superior), índice de masa corporal (peso normal, bajo peso, sobrepeso, obesidad), tabaquismo y consumo de alcohol.

#### **3.2.1. Análisis estadístico**

En la OA axial se utilizaron tres grupos de pacientes en el análisis estadístico según estas definiciones: (a) fenotipo OA axial no exclusiva (fenotipo NEA-OA): pacientes con OA axial (cervical y/o lumbar) con o sin OA periférica simultánea; (b) fenotipo OA axial exclusiva (EA-OA): pacientes con OA axial (cervical y/o lumbar) sin OA periférica; (c) control: los sujetos de 40 años o más sin OA axial solían compararse con los fenotipos NEA-OA (estos sujetos pueden tener OA periférica) y EA-OA (estos sujetos no tienen OA periférica).

Finalmente, se analizaron las asociaciones entre la OA axial y las variables sociodemográficas, antropométricas y de estilo de vida incluidas en el primer cuestionario telefónico. En primer lugar, se realizó un análisis bivariado para determinar las asociaciones entre la enfermedad y cada una de las variables. Posteriormente, se construyeron modelos de regresión logística binaria utilizando aquellas variables con un valor de  $p < 0,2$  en el análisis bivariado (la edad y el sexo se incluyeron en el modelo, independientemente del valor de  $p$  en el análisis bivariado). La significación estadística se definió como  $p < 0,05$ . En los análisis se empleó el programa estadístico IBM SPSS Statistics v22.

### **3.3. Objetivo 3: Descripción de fenotipos de pacientes con OA en la PROCOAC**

La cohorte PROCOAC está centrada en el estudio de la artrosis periférica en manos, rodillas y caderas. Dicho proceso de inclusión se inició en el año 2006 y se mantiene activo en la actualidad. Todos los pacientes firman un consentimiento informado aprobado por el Comité Ético local. Posteriormente se recogen los datos (revisión de la historia clínica e interrogatorio dirigido al paciente) para completar el historial médico (información demográfica y clínica), muestras biológicas (analítica general y estudios genéticos) y se realizan radiografías de ambas manos, rodillas y caderas.

Entre las variables registradas se incluye una historia clínica completa con antecedentes personales y familiares; revisión de comorbilidades como psoriasis, hipertensión arterial, diabetes, dislipemia; un examen físico con antropometría y examen articular. Como medidas de desenlace utilizamos escalas para la evaluación de los 3 grupos articulares: escalas analógicas visuales para médico y paciente, el AUStralian CANadian index (AUSCAN Osteoarthritis Hand Index), el Functional Index of Hand Osteoarthritis (FIHOA), el Health Assessment Questionnaire (HAQ), WOMAC, Lequesne de rodilla y cadera, HAD y SF-12) (110,126–128). Todos los procedimientos se efectúan en la primera visita y se repiten en las establecidas de seguimiento cada 2 años.

En todos los participantes se evaluó el grado radiológico siguiendo la escala de Kellgren-Lawrence (129) para graduar la OA de rodilla y cadera, así como la presencia de prótesis articular o fractura (incluyendo la fecha y el motivo).

Para valorar la mano se recoge la información referente al tipo de afectación: artrosis trapeciometacarpiana (rizartrosis); artrosis nodular con recuento de nódulos y localización; artrosis erosiva (130) con recuento de erosiones y localización; artrosis en las articulaciones metacarpofalángicas e inflamación. Estos diferentes fenotipos pueden coexistir en un mismo paciente.

Con el fin de evaluar la gravedad de la enfermedad, el número de articulaciones afectadas se codificó como 0-1 y 2-3, de acuerdo con el número de grupos articulares afectados (0 sin afectación, 1 sólo manos o rodillas o caderas, 2 al menos 2 grupos afectados y 3 con artrosis en todos los grupos).

La artrosis erosiva de manos se definió radiográficamente por erosión subcondral, destrucción cortical y cambios reparadores posteriores en las articulaciones interfalángicas, que pueden incluir anquilosis ósea en al menos una mano. Todas las radiografías de pacientes con OA de la mano fueron revisadas para confirmar el fenotipo erosivo tanto por un radiólogo como por un especialista en reumatólogo capacitado de manera ciega. Si no se alcanzaba una calidad mínima de lectura o se adoptaba una decisión diferente entre los observadores mencionados, la radiografía se repetía y posteriormente se analizaba por diferentes especialistas. Se evaluaron radiografías anteroposteriores.

Los hallazgos se introducen en un cuaderno de recogida de datos electrónico llamado SIMON (Sistema Inteligente de Monitorización) que, en concreto para esta cohorte de OA, consta de 869 variables (151 que conforman el registro base y 718 para cada seguimiento).

#### **3.3.1. Análisis estadístico**

Mediante el programa estadístico IBM SPSS Statistics v24, se incluyeron tablas de contingencia 2x2 y modelos de regresión logística multivariante binaria, analizando la influencia de diferentes variables como potenciales factores de riesgo y confusión tales como la edad, el sexo y el índice de masa corporal. Mediante este modelo exploramos los posibles factores de riesgo asociados para la afectación poliarticular de esta entidad.

### **3.4. Objetivo 4: Descripción del fenotipo de artrosis erosiva de manos en la cohorte PROCOAC**

Para este estudio, utilizamos datos transversales al inicio de la cohorte PROCOAC, descrita previamente. Se reclutaron pacientes desde 2006 con artrosis de manos, rodillas y/o caderas (131). El registro fue aprobado por el Comité de Ética de Galicia y todos los pacientes firmaron un consentimiento informado. En el momento de realizar este análisis, en noviembre de 2021, la cohorte contaba con 1252 pacientes, de los cuales 1039 fueron diagnosticados de OA de mano siguiendo los criterios ACR (121) en la visita basal.

Todas las radiografías de los pacientes con OA de mano fueron revisadas para confirmar la presencia del fenotipo erosivo (130) tanto por un radiólogo como por un reumatólogo especialista entrenado, de manera ciega. La EHOA se definió radiográficamente por erosión subcondral, destrucción cortical y cambios reparativos posteriores en las articulaciones interfalángicas, que pueden incluir anquilosis ósea en al menos una mano. Además, también se contabilizó y registró el número total de articulaciones con erosiones por paciente. Si existía discrepancia entre los evaluadores de las radiografías, se repetía la radiografía y posteriormente se volvía a analizar. Las articulaciones de la mano derecha e izquierda, incluidas las muñecas, se evaluaron mediante imágenes anteroposteriores. Se utilizaron vistas magnificadas de toda la mano para confirmar la presencia de erosiones típicas (20).

Para este estudio se recogieron las siguientes variables basales: edad, sexo, hábito tabáquico (con tres categorías: nunca fumador, fumador actual o exfumador), IMC, perímetro abdominal, antecedentes personales de hipertensión, diabetes, dislipemia, psoriasis, osteoporosis y osteopenia. También evaluamos el estado de síndrome metabólico siguiendo los criterios ALAD (Asociación Latinoamericana de Diabetes) 2010 (132). La OA nodular de mano se definió como los nódulos de Heberden y/o Bouchard con la afectación de la articulación interfalángica subyacente. Además, se detectó rizartrrosis y OA inflamatoria de manos, que se definió como la presencia simultánea de hinchazón, calor, dolor y enrojecimiento articular. No se realizaron otras pruebas de imagen para definir mejor este fenotipo. También se recogieron los niveles sanguíneos en ayunas de glucosa, lipoproteínas de baja densidad (LDL), lipoproteínas de alta

densidad (HDL), triglicéridos, VSG, PCR, factor reumatoide y anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado (anti-CCP). Finalmente, el cuestionario AUSCAN Osteoarthritis Hand index NRS 3.1 también se evaluó en un subconjunto de 643 pacientes con OA de mano (201 EHOA y 376 no EHOA).

#### **3.4.1. Análisis estadístico**

Se realizó un análisis descriptivo de las variables estudiadas. Las variables continuas se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar (DE). Las variables cualitativas se expresaron en valor absoluto (n) y porcentaje.

Las comparaciones de medias entre 2 grupos se realizaron con la prueba de t-Student o Mann-Whitney, según cual fuera adecuada, posterior a la verificación de normalidad mediante la prueba de Kolgomorov Smirnov. Las asociaciones de variables cualitativas se analizaron mediante la prueba Chi-cuadrado de Pearson.

Se utilizaron modelos de regresión logística univariante y multivariante para examinar los factores asociados con la presencia de EHOA. Para la construcción de los modelos multivariados, se realizó la selección de variables siguiendo el método de selección hacia atrás (backward selection), en cada paso se tomó como criterio de eliminación el estadístico de Wald, manteniendo aquellas variables con un nivel de significación de  $p < 0.05$  o con relevancia clínica. Finalmente, se evaluó el impacto del síndrome metabólico en la probabilidad de presentar EHOA, ajustando por las variables seleccionadas en el modelo final. La estimación del efecto de cada factor se expresó mediante la estimación del OR, tanto de forma univariante como ajustado por otras covariables incluidas en los modelos propuestos.

Para todos los análisis se utilizó SPSS v24.

### **3.5. Objetivo 5: Estudio de biomarcadores para predecir la respuesta terapéutica en pacientes con OA de rodilla**

En este estudio se incluyeron los participantes del ensayo clínico MOVES (108). Los pacientes elegibles para esta cohorte tenían al menos 40 años, un diagnóstico de gonartrosis primaria según el ACR, con evidencia radiográfica de la enfermedad (Kellgren-Lawrence grado 2 o 3) y dolor severo (puntuación de dolor WOMAC  $\geq 301$  en una escala de 0 a 500) en el momento de la inclusión. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir 400 mg de condroitin sulfato (CS) combinado con 500 mg de hidrocloreuro de glucosamina (GH) (CS+GH, Droglican, Bioiberica) tres veces al día, o 200 mg de Celecoxib (CLX) todos los días durante 6 meses. El resultado primario fue la disminución media del dolor WOMAC desde el inicio hasta los 6 meses (expresado como una reducción del 20, 30, 50 o 70%). Los pacientes se clasificaron como respondedores (R) y no respondedores (NR) según la puntuación de dolor WOMAC (W20, W30, W50 o W70) y los criterios OARSI-OMERACT registrados al final del ensayo (después de 6 meses de tratamiento). El ensayo se realizó de acuerdo con los principios éticos de la Declaración de Helsinki y las buenas prácticas clínicas. Todos los pacientes leyeron y firmaron el consentimiento informado, que especificaba el uso de datos y muestras para el alcance de la investigación. El protocolo de investigación (número EudraCT: 2010-024010-61) fue aprobado por el Comité Ético local (Comité Ético de Investigación Clínica Parc de Salut MAR, Cataluña, España) y autorizado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (3004/RG60043).

#### **3.5.1. Fase de descubrimiento**

El análisis proteómico “*shotgun*” se realizó en un grupo representativo de los pacientes tratados con CS+GH (40 muestras) y consistió en dos análisis proteómicos cuantitativos basados en iTRAQ de “*cuatro-plex*” independientes. Cada muestra para el análisis se obtuvo agrupando cantidades iguales de suero de cinco individuos (un total de ocho grupos), con el fin de reducir la variabilidad interindividual inherente a este tipo de muestras. Se analizaron cuatro subgrupos de pacientes en esta fase: respondedores y no respondedores según los índices de respuesta WOMAC 20, WOMAC 70 y OARSI que habían recibido tratamiento con CS+GH, cada uno de ellos con 10 pacientes (aleatorizados en 2 grupos de 5 pacientes por grupo).

Las 14 proteínas séricas más abundantes se eliminaron de las muestras combinadas mediante cromatografía líquida de inmunoafinidad. Luego, se cuantificó la concentración de proteínas en las muestras y se digirieron cantidades iguales (aproximadamente 50 µg) con tripsina.

La adquisición de datos de espectrometría de masas (MS) se realizó en modo de iones positivos usando el analizador 4800 MALDI-TOF/TOF y el programa Explorer 3.5.1. La identificación de proteínas se realizó con el programa ProteinPilot v4.5 (Sciex) y el Algoritmo de Paragon, usando tripsina como agente de digestión y yodoacetamida como fijador de modificación de cisteínas. Se buscó cada espectro MS/MS en la base de datos Uniprot/Swissprot (2015\_05 versión de lanzamiento) para la especie Homo sapiens. Solamente proteínas identificadas con al menos un 95% de confianza o se tuvo en cuenta un ProtScore superior a 1,3. El programa también proporcionó datos relativos a la cuantificación entre cada una de las muestras, y los cambios se consideraron significativos con una razón  $\geq 1.2$  o  $\leq 0.8$  y un valor  $p \leq 0.05$ .

#### **3.5.2. Fase de validación**

En la fase de validación, se evaluó la especificidad y sensibilidad de un panel de seis biomarcadores predictivos mediante ensayos de inmunoabsorción ligados a enzimas (ELISAs) en toda la cohorte de CS+GH (n= 262). Entre 56 biomarcadores posibles de la fase de descubrimiento, seleccionamos los seis mejores candidatos para ser validados siguiendo uno de estos criterios: proteínas con la relación iTRAQ más alta o proteínas moduladas según más de un criterio de respondedores. Todos los kits de ELISA eran de Cloud-Clone Corp. (Houston, TX, EE. UU.).

#### **3.5.3. Fase de cualificación**

En la última fase del estudio, las proteínas que fueron alteradas en los análisis de validación fueron seleccionadas para el paso de cualificación: inhibidor de inter-alfa-tripsina (ITIH1) y  $\alpha$ 1-glicoproteína-2 (u orosomucoide 2, ORM2) como marcador predictivo de capacidad de respuesta a CS+GH. En esta fase se analizaron un total de 506 muestras de toda la cohorte MOVES al inicio del estudio de ambos grupos de tratamiento.

### 3.5.4. Análisis estadístico

En la fase de descubrimiento se emplearon herramientas estadísticas del software ProteinPilot versión 4.5 para la identificación de las proteínas y su cuantificación relativa entre las condiciones que se compararon (respondedores comparados con no respondedores). El software ProteinPilot emplea dos algoritmos diferentes: uno para realizar la identificación de proteínas (algoritmo Paragon™) y el otro para determinar el conjunto mínimo de identificaciones seguras de proteínas (algoritmo Pro Group™). Una vez que se confirmó la identidad de la proteína, se calcularon las proporciones de las áreas de iTRAQ informadas por los iones para comparar la abundancia relativa de las proteínas identificadas en las muestras. Los datos se normalizaron para error de carga por sesgo, asumiendo que las muestras se combinan en proporciones 1: 1. Las áreas de los picos para los reactivos iTRAQ y el control también se corrigieron para eliminar la señal de iones de fondo mediante la aplicación de la opción de corrección de fondo. Solo aquellos cambios con un p-valor  $\leq 0.05$  y una razón  $\geq 1.2$  (o  $\leq 0.8$ ) se consideraron estadísticamente significativos. El software Proteomics System Performance Evaluation Pipeline (PSPEP) se utilizó de forma independiente para calcular las tasas de descubrimiento falso. Los datos de proteómica de espectrometría de masas se han depositado en el Consorcio ProteomeXchange a través del repositorio de socios de PRIDE con el identificador de conjunto de datos PXD012444 (133).

En la fase de validación, las comparaciones entre los dos grupos (R y NR) se realizaron mediante una prueba U de Mann-Whitney. Se utilizaron coeficientes de correlación de Spearman para describir la asociación entre dos variables (variables clínicas, analíticas y de respuesta) y la prueba Chi-cuadrado para comparar proporciones. Para evaluar la capacidad de las proteínas séricas para predecir la respuesta al fármaco, se calcularon las áreas bajo la curva (AUC) y se trazaron las curvas de características operativas del receptor (ROC). Se realizó un análisis de regresión logística multivariante para determinar las contribuciones significativas e independientes de variables específicas, registradas al inicio del estudio por el grupo de investigación MOVES, a la respuesta al fármaco. Los modelos multivariados incluyeron todas las covariables con asociaciones de los modelos univariados con un valor de  $p \leq 0,20$ . Todos los p-valor informados eran de dos colas, con un valor de  $p \leq 0.05$  que indica significancia estadística. Los datos de

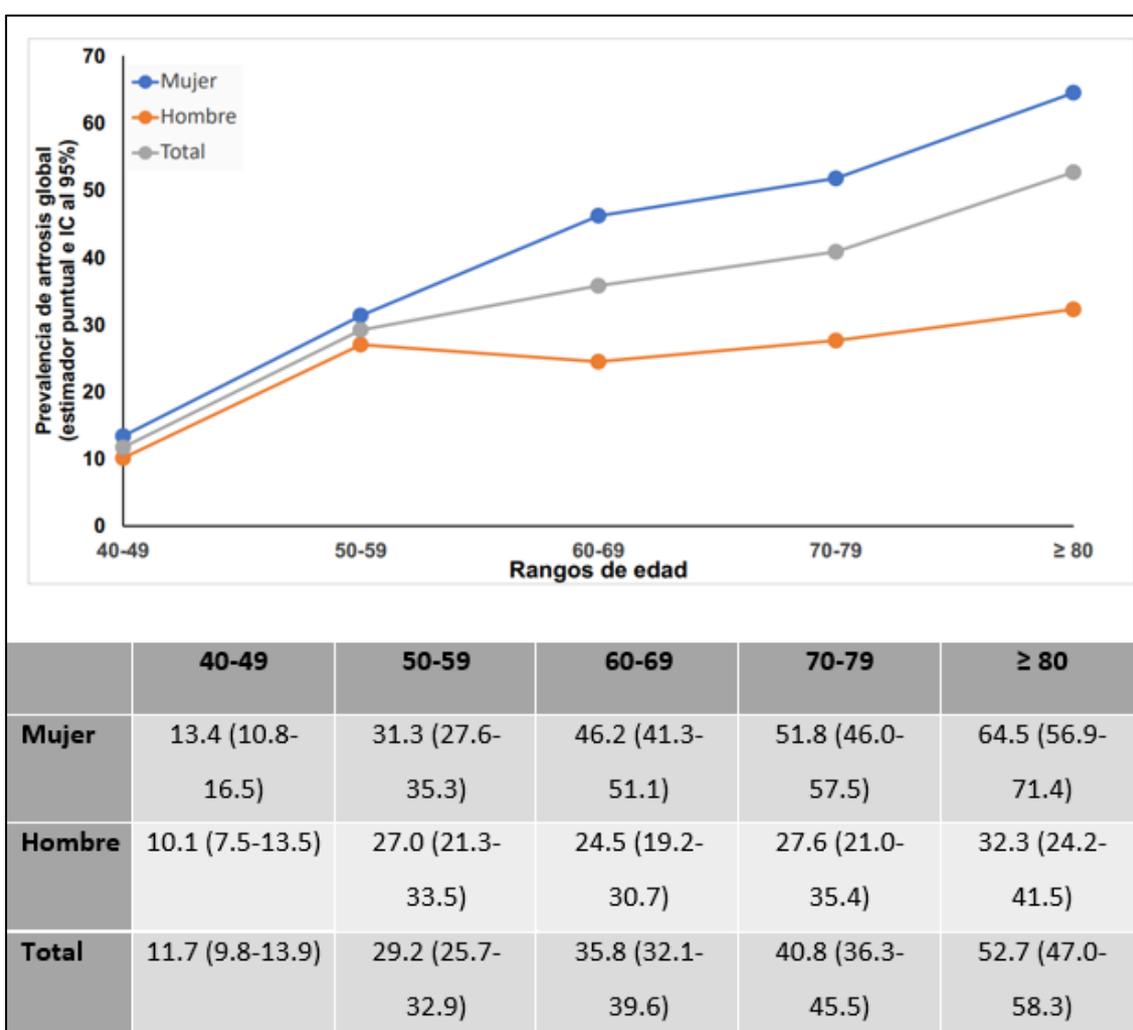
este estudio se analizaron utilizando SPSS versión 24 y R statistics (SPSS, Chicago, IL, EE. UU.). Este estudio cumple plenamente con las directrices TRÍPODE para el desarrollo y validación de modelos de predicción.



## 4. RESULTADOS

### 4.1. Objetivo 1: Descripción de fenotipos de pacientes con OA en el estudio EPISER 2016

La prevalencia de artrosis sintomática en España, en una o más de las localizaciones estudiadas (columna cervical, lumbar, cadera, rodilla o mano), fue del 29,35% (IC 95%: 27,77-30,97) y se incrementaba con la edad, alcanzando su valor más alto en los mayores de 80 años (52,6%; IC 95%: 46,97-58,29). Era más frecuente en mujeres, sobre todo a partir de los 60 años (Figura 8).



**Figura 8.** Prevalencia de artrosis sintomática en mujeres y hombres en el estudio EPISER 2016.

#### **4.1.1. Artrosis de columna cervical**

El número de sujetos con cribado positivo para artrosis cervical tras la entrevista inicial fue de 613, de los cuales 28 fueron pérdidas. La prevalencia de artrosis cervical fue de 10,10% (IC 95%: 9,07-11,24). En el 93,33% (322/345) de los casos el diagnóstico era clínico-radiográfico y el 78,26% (270/345) estaban diagnosticados con anterioridad al estudio. El valor predictivo negativo (VPN) del cuestionario completo del centro de llamadas (en su totalidad) para el cribado de artrosis cervical fue del 99,19% (un caso entre 123 sujetos de 40 o más años que fueron seleccionados aleatoriamente entre aquellos participantes que habían obtenido un resultado negativo en el cribado de todas las enfermedades estudiadas en el EPISER2016).

La artrosis cervical se asoció de forma estadísticamente significativa con la edad, el sexo, el nivel de estudios, la obesidad y la zona de España (Tabla 1). Fue más frecuente en mujeres, con mayor edad (con el pico de prevalencia entre 60 y 69 años), obesidad y con nivel de estudios básicos. Con relación a la zona de España, en los sujetos del norte la frecuencia de artrosis cervical era menor que en los del área mediterránea (+ Canarias) y del centro de España. El consumo de tabaco, vivir en un medio rural o urbano y haber nacido en el extranjero no se asociaron con la artrosis cervical.

**Tabla 1.** Variables asociadas a la presencia de artrosis cervical. Análisis multivariante.

n=345	Variables	p-valor	OR	95%	
				Inferior	Superior
<b>Edad</b>	40-49 <sup>a</sup>				
	50-59	<0,001	2,047	1,387	3,022
	60-69	<0,001	3,347	2,270	4,934
	70-79	<0,001	2,337	1,495	3,654
	≥ 80	<0,001	2,916	1,751	4,854
<b>Sexo</b>	Mujer	<0,001	2,241	1,660	3,025
<b>Nivel de estudios</b>	Nivel básico <sup>a</sup>				
	Nivel medio	0,009	0,659	0,481	0,902
	Nivel superior	<0,001	0,431	0,304	0,613
<b>IMC</b>	Peso normal <sup>a</sup>				
	Bajo peso	0,840	0,857	0,192	3,821
	Sobrepeso	0,208	1,197	0,905	1,584
	Obesidad	0,002	1,679	1,209	2,332
<b>Zona de España</b>	Norte <sup>a</sup>				
	Mediterráneo (+ Canarias)	0,013	1,486	1,089	2,029
	Centro	0,007	1,565	1,132	2,163
	Nacimiento en el extranjero	0,808	0,923	0,483	1,764
<b>Hábito tabáquico</b>	No fuma ni ha fumado nunca de manera habitual <sup>a</sup>				
	No fuma actualmente, pero ha fumado antes	0,169	0,809	0,598	1,094
	Sí, fuma a diario	0,344	1,177	0,840	1,650
	Sí, fuma, pero no a diario	0,504	0,664	0,200	2,206

<sup>a</sup> Categoría de referencia. IMC: índice de masa corporal (Kg/m<sup>2</sup>).

#### **4.1.2. Artrosis de columna lumbar**

El número de sujetos con cribado positivo para artrosis lumbar tras la entrevista inicial fue de 777, de los cuales 31 fueron pérdidas. La prevalencia de la artrosis de columna lumbar fue de 15,52% (IC 95%: 14,30-16,83). En el 97,59% (527/540) de los casos el diagnóstico era clínico-radiográfico y el 80,56% (435/540) estaban diagnosticados con anterioridad al EPISER. El VPN del cuestionario completo del centro de llamadas (en su totalidad) para el cribado de artrosis lumbar fue 98,37% (2 casos entre los 123 sujetos de 40 o más años que participaron en el estudio del VPN).

Al igual que en la artrosis de columna cervical, la artrosis de columna lumbar fue más frecuente en mujeres, con mayor edad (pico de prevalencia en  $\geq 80$  años), niveles de estudios bajos y obesidad (la asociación era mayor que en el caso de la artrosis cervical y se observaba asociación también con el sobrepeso) (Tabla 2). En relación con el área geográfica, la artrosis lumbar fue más frecuente en el centro de España. El consumo del tabaco, vivir en un medio rural o urbano y haber nacido en el extranjero tampoco se asociaron con la artrosis lumbar.

**Tabla 2.** Variables asociadas a la presencia de artrosis lumbar. Análisis multivariante.

n=540	Variables	p-valor	OR	95%	
				Inferior	Superior
<b>Edad</b>	40-49 <sup>a</sup>				
	50-59	<0,001	2,000	1,438	2,781
	60-69	<0,001	3,228	2,319	4,494
	70-79	<0,001	3,200	2,223	4,607
	≥ 80	<0,001	4,049	2,667	6,148
<b>Sexo</b>	Mujer	<0,001	2,324	1,816	2,973
<b>Nivel de estudios</b>	Nivel básico <sup>a</sup>				
	Nivel medio	0,071	0,788	0,609	1,020
	Nivel superior	<0,001	0,433	0,322	0,583
<b>IMC</b>	Peso normal <sup>a</sup>				
	Bajo peso	0,998	<0,001	<0,001	
	Sobrepeso	0,001	1,528	1,201	1,945
	Obesidad	<0,001	2,490	1,881	3,295
<b>Zona de España</b>	Norte <sup>a</sup>				
	Mediterráneo (+ Canarias)	0,161	0,832	0,643	1,076
	Centro	0,036	1,322	1,019	1,716
<b>Rural/urbano</b>	Rural	0,149	1,204	0,936	1,550
<b>Hábito tabáquico</b>	No fuma ni ha fumado nunca de manera habitual <sup>a</sup>				
	No fuma actualmente, pero ha fumado antes	0,119	0,820	0,638	1,052
	Sí, fuma a diario	0,565	0,914	0,674	1,241
	Sí, fuma, pero no a diario	0,832	1,095	0,473	2,534

<sup>a</sup> Categoría de referencia. IMC: índice de masa corporal (Kg/m<sup>2</sup>).

#### **4.1.3. Artrosis de cadera**

El número de sujetos con cribado positivo para artrosis de cadera tras la entrevista inicial fue de 396, entre los que hubo 6 pérdidas. La prevalencia de artrosis de cadera fue 5,13% (IC 95%: 4,40-5,99). En el 95,21% (158/166) de los casos el diagnóstico era clínico-radiográfico y el 91,57% (152/166) estaban diagnosticados con anterioridad al EPISER. El VPN del cuestionario completo del centro de llamadas (en su totalidad) para el cribado de artrosis de cadera fue del 100%.

Los factores asociados con la artrosis de cadera fueron el sobrepeso y obesidad, el nivel de estudios y la edad (Tabla 3). El pico de prevalencia se observó en sujetos  $\geq 80$  años. El nivel de estudios alto se asoció con menor frecuencia de artrosis de cadera. El sexo mostró una asociación en el límite de la significación estadística, con mayor frecuencia en mujeres. El consumo de tabaco, la zona de España, haber nacido en el extranjero y vivir en medio rural o urbano no mostraron asociación.

**Tabla 3.** Variables asociadas a la presencia de artrosis de cadera. Análisis multivariante.

n=166	Variables	p-valor	OR	95%	
				Inferior	Superior
<b>Edad</b>	40-49 <sup>a</sup>				
	50-59	0,278	1,473	0,732	2,966
	60-69	<0,001	3,548	1,878	6,703
	70-79	<0,001	4,374	2,248	8,513
	≥ 80	<0,001	9,033	4,580	17,816
<b>Sexo</b>	Mujer	0,057	1,484	0,988	2,229
<b>Nivel de Estudios</b>	Nivel básico <sup>a</sup>				
	Nivel medio	0,313	0,793	0,506	1,244
	Nivel superior	0,001	0,383	0,216	0,680
<b>IMC</b>	Peso normal <sup>a</sup>				
	Bajo peso	0,689	1,529	0,191	12,267
	Sobrepeso	0,017	1,668	1,094	2,544
	Obesidad	0,006	1,982	1,220	3,218
<b>Hábito tabáquico</b>	No fuma ni ha fumado nunca de manera habitual <sup>a</sup>				
	No fuma actualmente, pero ha fumado antes	0,471	0,854	0,556	1,311
	Sí, fuma	0,673	0,887	0,507	1,550

<sup>a</sup> Categoría de referencia. IMC: índice de masa corporal (kg/m<sup>2</sup>).

#### **4.1.4. Artrosis de rodilla**

El número de sujetos con cribado positivo para artrosis de rodilla tras la entrevista inicial fue de 649, entre los que hubo 15 pérdidas. La prevalencia de la artrosis de rodilla fue 13,83% (IC 95%: 12,66-15,11). En el 92,48% (418/452) de los casos el diagnóstico era clínico-radiográfico y el 88,27% (399/452) estaban diagnosticados con anterioridad al EPISER. El VPN del cuestionario completo del centro de llamadas (en su totalidad) para el cribado de artrosis de rodilla fue del 95,12% (6/123).

Los factores asociados con la artrosis de rodilla fueron el sexo (mayor frecuencia en mujeres), sobrepeso y obesidad, el nivel de estudios (menor frecuencia en nivel de estudios alto) y la edad (el pico de prevalencia se observó a partir de los 70 años) (Tabla 4). La prevalencia en la zona del Mediterráneo (+ Canarias) y la residencia en municipio rural o urbano mostraron una asociación cercana a la significación estadística. No se observó asociación con el consumo de tabaco ni con haber nacido en el extranjero.

**Tabla 4.** Variables asociadas a la presencia de artrosis de rodilla. Análisis multivariante.

n=452	Variables	p-valor	OR	95%	
				Inferior	Superior
<b>Edad</b>	40-49 <sup>a</sup>				
	50-59	<0,001	2,934	1,864	4,620
	60-69	<0,001	6,487	4,168	10,096
	70-79	<0,001	9,568	6,039	15,157
	≥ 80	<0,001	10,210	6,132	17,000
<b>Sexo</b>	Mujer	<0,001	2,008	1,531	2,633
<b>Nivel de estudios</b>	Nivel básico <sup>a</sup>				
	Nivel medio	0,162	0,809	0,601	1,088
	Nivel superior	0,001	0,573	0,414	0,793
<b>IMC</b>	Peso normal <sup>a</sup>				
	Bajo peso	0,998	<0,001	<0,001	
	Sobrepeso	<0,001	2,248	1,682	3,005
	Obesidad	<0,001	4,845	3,617	6,675
<b>Zona de España</b>	Norte <sup>a</sup>				
	Mediterráneo (+ Canarias)	0,073	1,301	0,975	1,734
	Centro	0,188	1,228	0,905	1,667
<b>Rural/urbano</b>	Rural	0,094	0,782	0,586	1,043
<b>Hábito tabáquico</b>	No fuma ni ha fumado nunca de manera habitual <sup>a</sup>				
	No fuma actualmente, pero ha fumado antes	0,338	0,872	0,659	1,54
	Sí, fuma a diario	0,965	0,992	0,699	1,407

<sup>a</sup> Categoría de referencia. IMC: índice de masa corporal (Kg/m<sup>2</sup>).

#### **4.1.5. Artrosis de mano**

El número de sujetos con cribado positivo para artrosis de manos tras la entrevista inicial fue de 488, entre los que hubo 12 pérdidas. La prevalencia de la artrosis de manos fue 7,73% (IC 95%: 6,89-8,67). El 81,52% (225/276) de los casos estaban diagnosticados con anterioridad al EPISER. El VPN del cuestionario completo del centro de llamadas (en su totalidad) para el cribado de artrosis de mano fue del 97,56% (3/123).

Los factores asociados con la artrosis de manos fueron el sexo, la edad, el nivel de estudios y la obesidad. La artrosis de manos fue más frecuente en mujeres, con obesidad, con bajo nivel de estudios y de mayor edad; el pico se alcanzaba en  $\geq 80$  años. El consumo de tabaco, la zona de España, haber nacido en el extranjero y vivir en medio rural o urbano no mostraron asociación con la artrosis de manos (Tabla 5).

**Tabla 5.** Variables asociadas a la presencia de artrosis de mano. Análisis multivariante.

n=276	Variables	p-valor	OR	95%	
				Inferior	Superior
<b>Edad</b>	40-49 <sup>a</sup>				
	50-59	<0,001	4,005	2,339	6,857
	60-69	<0,001	6,851	3,995	11,746
	70-79	<0,001	6,425	3,600	11,470
	≥ 80	<0,001	9,907	5,314	18,471
<b>Sexo</b>	Mujer	<0,001	3,369	2,333	4,864
<b>Nivel de estudios</b>	Nivel básico <sup>a</sup>				
	Nivel medio	0,825	0,962	0,685	1,353
	Nivel superior	0,025	0,643	0,437	0,946
<b>IMC</b>	Peso normal <sup>a</sup>				
	Bajo peso	0,598	0,575	0,074	4,491
	Sobrepeso	0,917	0,983	0,717	1,348
	Obesidad	0,003	1,698	1,190	2,423
<b>Hábito tabáquico</b>	No fuma ni ha fumado nunca de manera habitual <sup>a</sup>				
	No fuma actualmente, pero ha fumado antes	0,233	1,220	0,880	1,693
	Sí, fuma	0,498	1,150	0,767	1,725

<sup>a</sup> Categoría de referencia. IMC: índice de masa corporal (Kg/m<sup>2</sup>).

#### 4.2. Objetivo 2: Caracterización del fenotipo axial de pacientes con OA en el estudio EPISER 2016

La muestra del estudio EPISER 2016 para el análisis de OA consistió en 3.336 sujetos  $\geq$  40 años, de los cuales 48 fueron pérdidas y 978 (29,32%) tenían OA periférica y/o axial. La edad media de los casos de artrosis fue de 64,72 años; 730 eran mujeres, el 62,6% habían realizado estudios básicos, el 70,1% tenían sobrepeso u obesidad y el 83,9% eran exfumadores o no fumadores (Tabla 6a y 6b).

**Tabla 6a.** Análisis descriptivo de sujetos con OA.

	OA TOTAL (n=978)	OA AXIAL (n=649)	OA AXIAL EXCLUSIVA (EA-OA) (n=319)	OA CERVICAL EXCLUSIVA (n=118)	OA LUMBAR EXCLUSIVA (n=310)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<b>Rango de edad (años)</b>					
40-49	125 (12,8)	88 (13,6)	69 (21,6)	25 (21,2)	46 (14,8)
50-59	242 (24,7)	165 (25,4)	110 (34,5)	41 (34,7)	82 (26,5)
60-69	257 (26,3)	183 (28,2)	73 (22,9)	31 (26,3)	73 (23,5)
70-79	201 (20,6)	125 (19,3)	40 (12,5)	12 (10,2)	63 (20,3)
$\geq$ 80	153 (15,6)	88 (13,6)	27 (8,5)	9 (7,6)	46 (14,8)
<b>Sexo</b>					
Hombre	248 (25,4)	144 (22,2)	83 (26,0)	31 (26,3)	77 (24,8)
Mujer	730 (74,6)	505 (77,8)	236 (74,0)	87 (73,7)	233 (75,2)
<b>Nivel de estudios</b>					
Básico	611 (62,6)	417 (64,3)	175 (54,9)	67 (56,8)	188 (60,6)
Medio	207 (21,2)	134 (20,6)	81 (25,4)	23 (19,5)	72 (23,2)
Superior	158 (16,2)	98 (15,1)	63 (19,7)	28 (23,7)	50 (16,1)
<b>IMC</b>					
Peso normal	266 (29,4)	187 (31)	115 (37,3)	48 (42,9)	87 (30,2)
Bajo peso	4 (0,4)	2 (0,3)	2 (0,6)	2 (1,8)	0
Sobrepeso	405 (44,8)	259 (43)	137 (44,5)	44 (39,3)	126 (43,8)
Obesidad	229 (25,3)	155 (25,7)	54 (17,5)	18 (16,1)	75 (26)

OA total: artrosis de mano, rodilla, cadera, cervical y/o lumbar. NEA-OA: OA cervical y/o lumbar con o sin OA periférica. EA-OA: OA cervical y/o lumbar sin afectación periférica. UBE: unidad de bebida estándar. IMC: índice de masa corporal (Kg/m<sup>2</sup>).

**Tabla 6b.** Análisis descriptivo de sujetos con OA.

	<b>OA TOTAL</b> (n=978)	<b>OA AXIAL</b> (n=649)	<b>OA AXIAL EXCLUSIVA (EA-OA)</b> (n=319)	<b>OA CERVICAL EXCLUSIVA</b> (n=118)	<b>OA LUMBAR EXCLUSIVA</b> (n=310)
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Zona de España</b>					
Norte	259 (26,5)	171 (26,3)	85 (26,6)	27 (22,9)	96 (31)
Mediterráneo (+ Canarias)	378 (38,7)	241 (37,1)	104 (32,6)	54 (45,8)	95 (30,6)
Centro	341 (34,9)	237 (36,5)	130 (40,8)	37 (31,4)	119 (38,4)
<b>Medio</b>					
Rural	212 (21,7)	134 (20,6)	65 (20,4)	23 (19,5)	63 (20,3)
Urbano	766 (78,3)	515 (79,4)	254 (79,6)	95 (80,5)	247 (79,7)
<b>Hábito tabáquico</b>					
No fuma ni ha fumado nunca de manera habitual	561 (57,4)	375 (57,8)	164 (51,4)	58 (49,2)	177 (57,1)
No fuma actualmente, pero ha fumado antes	259 (26,5)	161 (24,8)	82 (25,7)	29 (24,6)	82 (26,5)
Sí, fuma a diario	143 (14,6)	106 (16,3)	69 (21,6)	31 (26,3)	45 (14,5)
Sí, fuma, no a diario	15 (1,5)	7 (1,1)	4 (1,3)	0	6 (1,9)
<b>Alcohol</b>					
0 UBE	797 (81,5)	542 (83,5)	270 (84,6)	100 (84,7)	260 (83,9)
1 UBE	120 (12,3)	73 (11,2)	37 (11,6)	12 (10,2)	33 (10,6)
2-3 UBEs	50 (5,1)	26 (4)	8 (2,5)	4 (3,4)	13 (4,2)
≥ 4 UBEs	11 (1,1)	8 (1,2)	4 (1,3)	2 (1,7)	4 (1,3)

OA total: artrosis de mano, rodilla, cadera, cervical y/o lumbar. NEA-OA: OA cervical y/o lumbar con o sin OA periférica. EA-OA: OA cervical y/o lumbar sin afectación periférica. UBE: unidad de bebida estándar. IMC: índice de masa corporal (Kg/m<sup>2</sup>).

#### 4.2.1. OA axial con o sin OA periférica simultánea (fenotipo NEA-OA)

El número de casos con OA axial según criterios clínicos o clínico-radiográficos en EPISER 2016 fue de 664, lo que representa una prevalencia del 19,17% (IC 95%: 17,82-20,59); por sexo, esto equivale al 25,31% (23,45-27,26) en las mujeres y al 12,43% (10,56-14,57) en los hombres.

Hubo 649 casos de OA axial que cumplieron criterios clínico-radiográficos. De estos, algunos de ellos presentaban también OA periférica, el 77,8% eran mujeres y el 79,4% vivían en un entorno urbano (Tabla 6a y 6b). La mayoría de los sujetos tenían un nivel educativo básico (64,3%), tenían sobrepeso u obesidad (68,7%) y no referían hábitos tóxicos (57,8% eran no fumadores y 83,5% no consumían alcohol a diario).

En el análisis univariado de casos con fenotipo NEA-OA versus sujetos de 40 años o más sin OA axial (aunque en ambos grupos un número de pacientes tenían OA periférica), la frecuencia del fenotipo NEA-OA aumentó con la edad. Además, fue más frecuente en mujeres, en habitantes residentes en el centro de España, así como en personas con un nivel educativo básico. El fenotipo NEA-OA fue más común en los obesos, no fumadores y no bebedores (Tabla 7a y 7b).

**Tabla 7a.** Análisis univariante de NEA-OA comparada con sujetos sin OA axial  $\geq$  40 años.

	<b>OA AXIAL</b> (n=649) <b>n (%)</b>	<b>Sujetos sin OA axial <math>\geq</math> 40 años</b> (n=2632) <b>n (%)</b>	<b>p-valor*</b>
<b>Rango de edad (años)</b>			<0,001
40-49	88 (8,5)	950 (91,5)	
50-59	165 (20,1)	657 (79,9)	
60-69	183 (27,2)	491 (72,8)	
70-79	125 (27,5)	330 (72,5)	
$\geq$ 80	88 (30,1)	204 (69,9)	
<b>Sexo</b>			<0,001
Hombre	144 (12,1)	1046 (87,9)	
Mujer	505 (24,2)	1586 (75,8)	

\*Test Chi-cuadrado para cada variable independiente.

**Tabla 7b.** Análisis univariante de NEA-OA comparada con sujetos sin OA axial  $\geq 40$  años.

	<b>OA AXIAL</b> (n=649) <b>n (%)</b>	<b>Sujetos sin OA axial <math>\geq 40</math> años</b> (n=2632) <b>n (%)</b>	<b>p-valor*</b>
<b>Zona de España</b>			0,001
Norte	171 (18,4)	758 (81,6)	
Mediterráneo (+ Canarias)	241 (17,7)	1117 (82,3)	
Centro	237 (23,8)	757 (76,2)	
<b>Medio</b>			0,049
Rural	134 (17,3)	640 (82,7)	
Urbano	515 (20,5)	1992 (79,5)	
<b>Nivel de estudios</b>			<0,001
Básico	417 (27,4)	1107 (72,6)	
Medio	134 (17,0)	654 (83,0)	
Superior	98 (10,2)	867 (89,8)	
<b>IMC</b>			<0,001
Peso normal	187 (15,0)	1061 (85,0)	
Bajo peso	2 (8,0)	23 (92,0)	
Sobrepeso	259 (19,7)	1053 (80,3)	
Obesidad	155 (29,3)	374 (70,7)	
<b>Hábito tabáquico</b>			<0,001
No fuma ni ha fumado nunca de manera habitual	375 (23,6)	1212 (76,4)	
No fuma actualmente, pero ha fumado antes	161 (15,8)	860 (84,2)	
Sí, fuma a diario	106 (17,2)	511 (82,8)	
Sí, fuma, no a diario	7 (12,5)	49 (87,5)	
<b>Alcohol</b>			0,001
0 UBE	542 (21,0)	2042 (79,0)	
1 UBE	73 (18,3)	326 (81,7)	
2-3 UBEs	26 (10,4)	225 (89,6)	
$\geq 4$ UBEs	8 (17,0)	39 (83,0)	

\*Test Chi-cuadrado para cada variable independiente. UBE: unidad de bebida estándar. IMC: índice de masa corporal (Kg/m<sup>2</sup>).

En el análisis multivariado, la frecuencia del fenotipo NEA-OA aumentó con la edad (siendo 3,6 veces más probable en pacientes de 80 o más frente a aquellos entre 40 y 49 años) y el IMC (Tabla 8). Fue significativamente más frecuente en mujeres que en hombres, así como en el centro de España, frente al norte o la zona mediterránea. El fenotipo NEA-OA fue menos frecuente en aquellos con mayor nivel educativo. No hubo asociación entre el fenotipo NEA-OA y el tabaquismo, ni con un entorno rural o urbano. Se observó una menor frecuencia de fenotipo NEA-OA en sujetos que consumían dos o tres unidades de bebida estándar (UBE) de alcohol por día.

**Tabla 8.** Análisis multivariante de NEA-OA comparada con sujetos sin OA axial  $\geq 40$  años.

	OR	IC al 95%		p-valor
Rango de edad (años)		Inferior	Superior	
40-49				
50-59	2,156	1,614	2,880	<0,001
60-69	3,008	2,232	4,054	<0,001
70-79	2,809	2,007	3,931	<0,001
$\geq 80$	3,646	2,465	5,391	<0,001
<b>Sexo</b>				
Hombre				
Mujer	2,025	1,600	2,563	<0,001
<b>Zona de España</b>				
Norte				
Mediterráneo (+ Canarias)	0,944	0,743	1,199	0,637
Centro	1,355	1,059	1,732	0,015
<b>Medio</b>				
Rural				
Urbano	1,202	0,952	1,519	0,123
<b>Nivel de estudios</b>				
Básico				
Medio	0,740	0,582	0,94	0,014
Superior	0,461	0,354	0,599	<0,001
<b>IMC</b>				
Peso normal				
Bajo peso	0,427	0,097	1,891	0,263
Sobrepeso	1,346	1,08	1,677	0,008
Obesidad	2,129	1,639	2,765	<0,001
<b>Hábito tabáquico</b>				
No fuma ni ha fumado nunca de manera habitual				
No fuma actualmente, pero ha fumado antes	0,839	0,665	1,059	0,139
Sí, fuma a diario	1,102	0,839	1,447	0,484
Sí, fuma, no a diario	0,836	0,363	1,923	0,673
<b>Alcohol</b>				
0 UBE				
1 UBE	0,904	0,667	1,225	0,516
2-3 UBEs	0,563	0,360	0,881	0,012
$\geq 4$ UBEs	0,931	0,415	2,092	0,863

UBE: unidad de bebida estándar. IMC: índice de masa corporal ( $\text{Kg}/\text{m}^2$ ).

#### **4.2.2. OA axial sin OA periférica (fenotipo EA-OA)**

Los casos con fenotipo EA-OA (sin OA periférica) mostraron características similares al fenotipo NEA-OA (Tabla 6a y 6b). La mayoría eran mujeres (74%) y vivían en zonas urbanas (79,6%). La mayoría tenían un nivel educativo básico, tenían sobrepeso y no tenían hábitos tóxicos.

Al comparar el fenotipo EA-OA con sujetos de 40 años o más sin OA, observamos que la OA axial aumentaba con la edad (aunque de forma menos marcada entre los 60 y 79 años) (Tabla 9). Además, fue más frecuente en mujeres que en hombres, y en el centro de España que en la región norte y mediterránea. La frecuencia resultó similar en los municipios rurales y urbanos. A medida que aumentó el nivel de educación, disminuyó el fenotipo EA-OA. Fue más frecuente en pacientes obesos y con sobrepeso que en sujetos de peso normal, con un nivel de significación de 0,062 en el análisis univariado. La frecuencia del fenotipo EA-OA fue menor en exfumadores y fumadores ocasionales, así como en sujetos que consumieron 2-3 UBE por día.

**Tabla 9.** Análisis univariante de EA-OA comparada con sujetos sin OA axial  $\geq 40$  años.

	<b>EA-OA</b> (n=319) <b>n (%)</b>	<b>Sujetos sin OA axial <math>\geq 40</math> años</b> (n=2310) <b>n (%)</b>	<b>p-valor*</b>
<b>Rango de edad (años)</b>			<0,001
40-49	69 (7,0)	912 (93,0)	
50-59	110 (15,9)	580 (84,1)	
60-69	73 (14,8)	421 (85,2)	
70-79	40 (13,5)	256 (86,5)	
$\geq 80$	27 (16,1)	141 (83,9)	
<b>Sexo</b>			<0,001
Hombre	83 (8,1)	945 (91,9)	
Mujer	236 (14,7)	1365 (85,3)	
<b>Zona de España</b>			<0,001
Norte	85 (11,2)	676 (88,8)	
Mediterráneo (+ Canarias)	104 (9,6)	979 (90,4)	
Centro	130 (16,6)	655 (83,4)	
<b>Medio</b>			0,124
Rural	65 (10,4)	561 (89,6)	
Urbano	254 (12,7)	1749 (87,3)	
<b>Nivel de estudios</b>			<0,001
Básico	175 (16,0)	922 (84,0)	
Medio	81 (12,2)	581 (87,8)	
Superior	63 (7,3)	805 (92,7)	
<b>IMC</b>			0,062
Peso normal	115 (10,5)	985 (89,5)	
Bajo peso	2 (8,7)	21 (91,3)	
Sobrepeso	137 (13,1)	910 (86,9)	
Obesidad	54 (15,3)	299 (84,7)	
<b>Hábito tabáquico</b>			0,048
No fuma ni ha fumado nunca de manera habitual	164 (13,7)	1036 (86,3)	
No fuma actualmente, pero ha fumado antes	82 (9,8)	759 (90,2)	
Sí, fuma a diario	69 (12,8)	472 (87,2)	
Sí, fuma, no a diario	4 (8,5)	43 (91,5)	
<b>Alcohol</b>			0,001
0 UBE	270 (13,1)	1795 (86,9)	
1 UBE	37 (11,8)	277 (88,2)	
2-3 UBEs	8 (3,8)	202 (96,2)	
$\geq 4$ UBEs	4 (10,0)	36 (90,0)	

\*Test Chi-cuadrado para cada variable independiente. UBE: unidad de bebida estándar. IMC: índice de masa corporal ( $\text{Kg}/\text{m}^2$ ).

En el análisis multivariado (Tabla 10), hubo una relación significativa entre la edad y el fenotipo EA-OA; en el grupo de 70 a 79 años el aumento fue ligeramente menor que en el grupo de 50 a 59 años, con un pico en los mayores de 80 años. El fenotipo EA-OA fue más frecuente en mujeres, en el centro de España, en personas con bajo nivel educativo, así como en sujetos obesos. Por el contrario, fue menos frecuente en personas que consumían 2-3 SDU por día. No se encontró relación entre el hábito tabáquico y el fenotipo EA-OA.

**Tabla 10.** Análisis multivariante de EA-OA comparada con sujetos sin OA axial  $\geq 40$  años.

	OR	IC al	95%	p-valor
Rango de edad (años)		Inferior	Superior	
40-49				
50-59	2,128	1,526	2,966	<0,001
60-69	1,940	1,337	2,817	<0,001
70-79	1,746	1,109	2,749	0,016
$\geq 80$	2,430	1,410	4,186	0,001
<b>Sexo</b>				
Hombre				
Mujer	1,706	1,267	2,295	<0,001
<b>Zona de España</b>				
Norte				
Mediterráneo (+ Canarias)	0,824	0,600	1,131	0,231
Centro	1,451	1,062	1,983	0,019
<b>Medio</b>				
Rural				
Urbano	1,293	0,95	1,759	0,102
<b>Nivel de estudios</b>				
Básico				
Medio	0,807	0,594	1,096	0,170
Superior	0,494	0,355	0,687	<0,001
<b>IMC</b>				
Peso normal				
Bajo peso	0,676	0,153	2,995	0,606
Sobrepeso	1,308	0,991	1,727	0,058
Obesidad	1,618	1,121	2,334	0,010
<b>Hábito tabáquico</b>				
No fuma ni ha fumado nunca de manera habitual				
No fuma actualmente, pero ha fumado antes	0,783	0,578	1,061	0,115
Sí, fuma a diario	1,126	0,808	1,568	0,484
Sí, fuma, no a diario	0,794	0,274	2,299	0,671
<b>Alcohol</b>				
0 UBE				
1 UBE	1,049	0,710	1,549	0,810
2-3 UBEs	0,305	0,145	0,641	0,002
$\geq 4$ UBEs	0,878	0,269	2,302	0,662

UBE: unidad de bebida estándar. IMC: índice de masa corporal ( $\text{Kg}/\text{m}^2$ ).

#### 4.2.3. OA cervical vs OA lumbar

La prevalencia de OA cervical basada en criterios clínicos o clínico-radiográficos fue del 10,10% (IC 95% 9,07-11,24). Por sexo, midió el 13,90% (12,42-15,54) en las mujeres y el 5,94% (4,62-7,60) en los hombres. De los 345 pacientes con OA cervical, el 78,3% ya había sido diagnosticado antes de EPISER2016. Solo en el porcentaje restante se utilizaron los nuevos criterios (Figura 7).

Los 118 casos de OA cervical basados en criterios clínico-radiográficos y sin artrosis lumbar fueron en su mayoría mujeres (73,7%) y vivían en zonas urbanas (80,5%). La mayoría tenía un nivel educativo básico (56,8%), tenían sobrepeso u obesidad (55,4%) y no referían hábitos tóxicos (el 73,7% eran no fumadores o exfumadores y el 84,7% no consumían alcohol a diario) (Tabla 6a y 6b).

La prevalencia de OA lumbar basada en criterios clínicos o clínico-radiográficos fue del 15,52% (IC 95% 14,30-16,83). Por sexo, fue del 21,03% (19,29-22,88) en las mujeres y del 9,48% (7,85-11,40) en los hombres. De los 540 pacientes con OA lumbar, el 80,6% ya habían sido diagnosticados antes de EPISER2016; así, los nuevos criterios diagnósticos se aplicaron en el 19,4% de los casos (105/540) (Figura 7). Los 310 sujetos con OA lumbar en base a criterios clínico-radiográficos y sin artrosis cervical presentaron características similares a los casos con artrosis cervical y sin artrosis lumbar: la mayoría eran mujeres (75,2%), vivían en medio urbano (79,7%), tenían un nivel educativo básico, tenían sobrepeso u obesidad y no referían hábitos tóxicos (Tabla 6a y 6b).

El análisis univariado entre pacientes con OA cervical y pacientes con OA lumbar mostró (Tabla 11) que la diferencia entre OA cervical y lumbar (hubo una mayor frecuencia de esta última) aumentaba con la edad, con el IMC, en el norte y centro de España frente a la Región mediterránea, y en pacientes que no fumaban o que eran exfumadores; estos aumentos fueron estadísticamente significativos. La diferencia entre la frecuencia de OA lumbar y cervical fue similar en hombres y mujeres y no fue influenciada por el tipo de municipio (rural o urbano). Fue algo menor en aquellos con mayor nivel educativo, pero esta disminución no fue estadísticamente significativa.

**Tabla 11.** Análisis univariante de OA cervical comparada con OA lumbar.

	<b>OA CERVICAL</b> (n=118) <b>n (%)</b>	<b>OA LUMBAR</b> (n=310) <b>n (%)</b>	<b>p-valor*</b>
<b>Rango de edad (años)</b>			0,012
40-49	25 (35,2)	46 (64,8)	
50-59	41 (33,3)	82 (66,7)	
60-69	31 (29,8)	73 (70,2)	
70-79	12 (16)	63 (84)	
≥ 80	9 (16,4)	46 (83,6)	
<b>Sexo</b>			0,760
Hombre	31 (28,7)	77 (71,3)	
Mujer	87 (27,2)	233 (72,8)	
<b>Zona de España</b>			0,013
Norte	27 (22)	96 (78)	
Mediterráneo (+ Canarias)	54 (36,2)	95 (63,8)	
Centro	37 (23,7)	119 (76,3)	
<b>Medio</b>			0,848
Rural	23 (26,7)	63 (73,3)	
Urbano	95 (27,8)	247 (72,2)	
<b>Nivel de estudios</b>			0,177
Básico	67 (26,3)	188 (73,7)	
Medio	23 (24,2)	72 (75,8)	
Superior	28 (35,9)	50 (64,1)	
<b>IMC</b>			0,005
Peso normal	48 (35,6)	87 (64,4)	
Bajo peso	2 (100)	0	
Sobrepeso	44 (25,9)	126 (74,1)	
Obesidad	18 (19,4)	75 (80,6)	
<b>Hábito tabáquico</b>			0,018
No fuma ni ha fumado nunca de manera habitual	58 (24,7)	177 (75,3)	
No fuma actualmente, pero ha fumado antes	29 (26,1)	82 (73,9)	
Sí, fuma a diario	31 (40,8)	45 (59,2)	
Sí, fuma, no a diario	0	6 (100)	
<b>Alcohol</b>			0,966
0 UBE	100 (27,8)	260 (72,2)	
1 UBE	12 (26,7)	33 (73,3)	
2-3 UBEs	4 (23,5)	13 (76,5)	
≥ 4 UBEs	2 (33,3)	4 (66,7)	

\*Test Chi-cuadrado para cada variable independiente. UBE: unidad de bebida estándar. IMC: índice de masa corporal (Kg/m<sup>2</sup>).

En el análisis multivariado (Tabla 12), la diferencia entre la frecuencia de OA lumbar y cervical fue mayor con el aumento de la edad (este aumento fue estadísticamente significativo en los grupos de mayor edad) y no se asoció con el sexo. En la región mediterránea y Canarias, la diferencia entre la frecuencia de OA lumbar y cervical fue menor que en el norte y centro de España; esta disminución fue estadísticamente significativa. En sujetos con sobrepeso y obesidad, la diferencia entre la frecuencia de OA lumbar y cervical fue mayor que en los de peso normal, siendo estadísticamente significativa para la obesidad.

**Tabla 12.** Análisis multivariante de OA cervical comparada con OA lumbar.

	OR	IC al 95%		p-valor
Rango de edad (años)		Inferior	Superior	
40-49				
50-59	1,033	0,543	1,965	0,920
60-69	1,207	0,606	2,404	0,592
70-79	2,381	1,026	5,523	0,043
≥ 80	2,446	0,963	6,212	0,060
<b>Sexo</b>				
Hombre				
Mujer	1,234	0,731	2,081	0,431
<b>Zona de España</b>				
Norte				
Mediterráneo (+ Canarias)	0,450	0,253	0,800	0,007
Centro	0,921	0,509	1,667	0,785
<b>IMC</b>				
Peso normal				
Sobrepeso	1,638	0,974	2,756	0,063
Obesidad	2,066	1,076	3,967	0,029

IMC: índice de masa corporal (Kg/m<sup>2</sup>).

### 4.3. Objetivo 3: Descripción de fenotipos de pacientes con OA en la cohorte PROCOAC

En el momento del análisis inicial, en el año 2018, la cohorte constaba de 937 sujetos, 873 (93,1%) con OA radiográfica de rodilla, 783 (83,5%) con OA radiográfica de cadera y 679 (72,4%) con OA radiográfica de mano. La edad media de la población era de 63,9 años ( $\pm 8,9$  años) y el IMC promedio es 29,6 ( $\pm 5,1$ ). La gran mayoría eran mujeres (75,1%) y el 29% eran fumadores (activos o exfumadores) (Tabla 13). El porcentaje de pérdidas de seguimiento fue de un 19,01%.

**Tabla 13.** Características demográficas, variables clínicas y analíticas de la PROCOAC.

	Total (n=937)	Articulación		
		Rodilla (n=873)	Cadera (n=783)	Mano (n=679)
<b>Mujer (%)</b>	75,1	76,3	74,6	79,4
<b>Edad</b>	63,9 $\pm$ 8,9	64,1 $\pm$ 8,7	64,1 $\pm$ 8,7	64,0 $\pm$ 8,5
<b>IMC</b>	29,6 $\pm$ 5,1	29,6 $\pm$ 5,1	29,5 $\pm$ 5,2	29,4 $\pm$ 5,1
<b>Fumadores (%)</b>	29,0	28,5	30,9	30,4
<b>HTA (%)</b>	55,2	55,4	53,7	52,1
<b>Diabetes (%)</b>	16,3	16,9	15,4	14,8
<b>Hipercolesterolemia (%)</b>	54,2	54,5	55,1	55,2
<b>Psoriasis (%)</b>	18,5	19,1	19,0	19,9
<b>VSG</b>	20,5 $\pm$ 14,7	20,8 $\pm$ 14,8	20,9 $\pm$ 14,9	20,7 $\pm$ 15,1
<b>PCR</b>	0,5 $\pm$ 1,6	0,5 $\pm$ 1,6	0,5 $\pm$ 1,7	0,5 $\pm$ 1,7
<b>FR positivo (%)</b>	11,2	11,2	11,8	11,1
<b>Anti-CCP positivo (%)</b>	2,2	2,2	2,3	2,2

IMC: índice de masa corporal (Kg/m<sup>2</sup>). HTA: hipertensión arterial. VSG: velocidad de sedimentación globular (mmHg). PCR: proteína C reactiva (mg/dL). FR: factor reumatoide. Anti-CCP: anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado.

Con relación a las variables clínicas, más de la mitad de la población tenía hipertensión arterial (55,2%) e hipercolesterolemia (54,2%), el 16,3% diabetes mellitus y el 18,5% psoriasis (afectación personal o antecedentes familiares en primer grado) (Tabla 13). El análisis de las variables analíticas mostraba que el 11,2% y el 2,2% tenían factor

reumatoide y anti-CCP positivos, respectivamente, y los niveles de reactantes de fase aguda estaban dentro de los parámetros de la normalidad.

El análisis de las radiografías muestra que el 43,1% de la población eran de grado 0 en la cadera y 21,4% en la rodilla. El 26% tenían un grado 1 en rodilla y el 37% en la cadera; el 26,7% un grado 2 en rodilla y el 11,5% en la cadera; el 14,9% un grado 3 en rodilla y el 4% en la cadera. Por otro lado, el 9,4% y el 3,7% eran grado 4 de la escala Kellgren y Lawrence en la rodilla y cadera, respectivamente. El 1,6% de los pacientes tenían una prótesis de rodilla y el 0,6% de cadera. La OA de manos más frecuente era la de fenotipo nodular (78,1%), la rizartrosis estaba presente en el 55,3% y la EHOA en un 18,4%.

Se detectó una discrepancia entre el dolor y el daño radiográfico en las rodillas o caderas en pacientes con grado KL  $\leq$  2, de modo que un porcentaje significativamente mayor de pacientes con OA de rodilla experimentaron dolor (66,1%) en comparación con pacientes con OA de cadera (21,1%) ( $p < 0,001$ ).

#### 4.4. Objetivo 4: Descripción del fenotipo de artrosis erosiva de manos en la cohorte PROCOAC

Un total de 1039 pacientes presentan OA de manos, con una media de edad de 62,95 años y un predominio femenino (82,58%). Las Tablas 14a y 14b muestran las características basales de nuestra población de estudio. En esta cohorte, de los 1039 pacientes con OA de mano, 303 (29,16%) tenían EHOA.

**Tabla 14a.** Características descriptivas clínicas y analíticas de los pacientes con OA de manos de la cohorte PROCOAC.

n=1039	Media (DE)	n (%)
<b>Edad</b>	62,95 (9,09)	
<b>Mujer</b>		858 (82,58)
<b>IMC</b>	29,68 (17,27)	
<b>Perímetro abdominal</b>	95,22 (12,32)	
<b>HTA</b>		499 (48,21)
<b>Diabetes</b>		186 (18,02)
<b>Dislipemia</b>		599 (57,76)
<b>Hipertrigliceridemia</b>		168 (16,80)
<b>Bajo HDL</b>		95 (9,46)
<b>Síndrome metabólico</b>		255 (22,75)
<b>Osteoporosis</b>		166 (15,98)
<b>Osteopenia</b>		107 (10,3)
<b>Hábito tabáquico</b>		
Nunca fumador	659 (63,73)	
Exfumador	253 (24,47)	
Fumador habitual	122 (11,80)	
<b>Psoriasis</b>		89 (7,93)
<b>VSG</b>	19,71 (14,47)	
<b>PCR</b>	0,39 (0,89)	
<b>FR positivo</b>		81 (8,67)
<b>Anti-CCP positivo</b>		12 (1,39)

IMC: índice de masa corporal (Kg/m<sup>2</sup>). HTA: hipertensión arterial. VSG: velocidad de sedimentación globular (mmHg). HDL: lipoproteínas de alta densidad. PCR: proteína C reactiva (mg/dL). FR: factor reumatoide. Anti-CCP: anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado.

**Tabla 14b.** Características descriptivas radiográficas y de evaluación del dolor de los pacientes con OA de manos de la PROCOAC.

	Media (DE)	n (%)
OA de rodilla (K/L>I)		713 (70,52)
OA de rodilla (K/L>II)		398 (39,97)
OA de cadera		515 (51,55)
EHOA		303 (29,16)
OA nodular		856 (83,84)
Rizartrosis		649 (63,26)
OA inflamatoria		117 (11,35)
AUSCAN total*	45,49 (29,35)	
AUSCAN dolor*	47,32 (31,15)	
AUSCAN rigidez*	44,05 (35,71)	
AUSCAN función*	44,64 (30,84)	

\*: El cuestionario AUSCAN fue realizado en un subgrupo de 643 pacientes. EHOA: artrosis erosiva de manos. AUSCAN: AUStralian CANadian Hand OA Index.

Los pacientes con EHOA en la cohorte PROCOAC son más jóvenes ( $59 \pm 8,17$  vs  $65 \pm 8,97$ ;  $p < 0,001$ ) y con un perímetro abdominal más bajo ( $93 \pm 12,71$  vs  $96 \pm 11,98$ ;  $p = 0,002$ ) que los pacientes sin EHOA (Tabla 15). Las puntuaciones totales del AUSCAN (obtenidas solo en un subconjunto de pacientes) mostraron valores significativamente más altos en el grupo EHOA que en el grupo sin EHOA, observándose también estas diferencias en las diferentes dimensiones, de dolor ( $56 \pm 27,81$  vs  $43 \pm 31,85$ ;  $p < 0,001$ ), rigidez ( $54 \pm 32,88$  vs  $39 \pm 36$ ;  $p < 0,001$ ) y función ( $54 \pm 28$  vs  $40 \pm 30,28$ ;  $p < 0,001$ ).

Los pacientes con EHOA tenían menos hipertensión arterial en comparación con los pacientes sin EHOA (37,75% vs 52,52%;  $p < 0,001$ ), así como menos OA de rodilla (53,26% vs 77,5%;  $p < 0,001$ ), cadera (37,33% vs 57,43%;  $p < 0,001$ ) y rizartrosis (53,16% vs 67,45%;  $p < 0,001$ ) (Tabla 15). Por el contrario, en el grupo de EHOA apareció una mayor presencia de OA inflamatoria de manos (29,63% vs 39,47%;  $p < 0,001$ ) y OA nodular de manos (96,03% vs 78,72%;  $p < 0,001$ ).

**Tabla 15.** Análisis univariante de EHOA comparada con OA de manos no erosiva (no-EHOA).

	EHOA (n=303)		No-EHOA (n=736)		p-valor
	media (DE)	n (%)	media (DE)	n (%)	
<b>Edad</b>	59 (8,17)		65 (8,97)		<0,001
<b>Mujer</b>		265 (87,46)		593 (80,57)	0,008
<b>IMC</b>	30 (12,96)		29 (24,61)		<0,001
<b>Perímetro abdominal</b>	93 (12,71)		96 (11,98)		0,002
<b>HTA</b>		114 (37,75)		385 (52,52)	<0,001
<b>Diabetes</b>		57 (18,87)		129 (17,67)	0,647
<b>Dislipemia</b>		168 (55,45)		431 (58,72)	0,332
<b>Hipertrigliceridemia</b>		47 (15,72)		121 (17,26)	0,550
<b>Bajo HDL</b>		30 (9,97)		65 (9,25)	0,721
<b>Síndrome metabólico</b>		50 (16,5)		152 (20,82)	0,111
<b>Osteoporosis</b>		44 (14,52)		122 (16,58)	0,411
<b>Osteopenia</b>		30 (9,90)		77 (10,46)	0,787
<b>Hábito tabáquico</b>					0,065
Nunca fumador		177 (58,42)		482 (65,94)	
Exfumador		87 (28,71)		166 (22,71)	
Fumador habitual		39 (12,87)		83 (11,35)	
<b>Psoriasis</b>		21 (6,93)		66 (9,02)	0,117
<b>VSG</b>	20 (13,41)		19 (14,91)		0,069
<b>PCR</b>	0 (0,54)		0 (1,01)		0,477
<b>FR positivo</b>		24 (8,42)		57 (8,77)	0,862
<b>Anti-CCP positivo</b>		3 (1,11)		9 (1,52)	0,629
<b>OA de rodilla (K/L&gt;I)</b>		155 (53,26)		558 (77,50)	<0,001
<b>OA de rodilla (K/L&gt;II)</b>		62 (21,31)		336 (46,67)	<0,001
<b>OA de cadera</b>		109 (37,33)		406 (57,43)	<0,001
<b>OA nodular</b>		290 (96,03)		566 (78,72)	<0,001
<b>Rizartrosis</b>		160 (53,16)		489 (67,45)	<0,001
<b>OA inflamatoria</b>		88 (29,63)		268 (39,47)	<0,001
<b>AUSCAN total*</b>	54 (26,92)		41 (29,50)		<0,001
<b>AUSCAN dolor*</b>	56 (27,81)		43 (31,85)		<0,001
<b>AUSCAN rigidez*</b>	54 (32,88)		39 (36,00)		<0,001
<b>AUSCAN función*</b>	54 (28,44)		40 (30,28)		<0,001

\*: El cuestionario AUSCAN fue realizado en un subgrupo de 643 pacientes. EHOA: artrosis erosiva de manos. IMC: índice de masa corporal (Kg/m<sup>2</sup>). HTA: hipertensión arterial. VSG: velocidad de sedimentación globular (mmHg). HDL: lipoproteínas de alta densidad. PCR: proteína C reactiva (mg/dL). FR: factor reumatoide. Anti-CCP: anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado. AUSCAN: AUStralian CANadian Hand OA Index.

Los factores asociados de forma independiente con EHOA tras ajustar por las variables edad, sexo, hipertensión e IMC, fueron la presencia simultánea de articulaciones inflamadas (OR = 3,207; IC95% = 1,862-5,523;  $p < 0,001$ ), OA nodular de la mano (OR = 7,473; IC95% = 2,892-19,313;  $p < 0,001$ ) y AUSCAN total (OR = 1,013; IC95% = 1,006-1,212;  $p < 0,001$ ); además, se mantuvo de forma significativa la asociación con menor prevalencia de OA de rodilla (OR = 0,568; IC95% = 0,351-0,919;  $p = 0,021$ ) (Tabla 16).

**Tabla 16.** Modelo de regresión logística para predecir EHOA.

	OR	IC al 95%		p-valor
		Inferior	Superior	
<b>Edad</b>	0,981	0,955	1,007	0,146
<b>Sexo (hombre vs mujer)</b>	1,761	0,953	3,254	0,071
<b>HTA</b>	0,711	0,465	1,089	0,117
<b>IMC</b>	1,003	0,995	1,011	0,480
<b>OA de rodilla (K/L&gt;I)</b>	0,568	0,351	0,919	0,021
<b>OA nodular</b>	7,473	2,892	19,313	<0,001
<b>OA inflamatoria</b>	3,207	1,862	5,523	<0,001
<b>OA de cadera</b>	0,811	0,528	1,245	0,338
<b>AUSCAN total*</b>	1,013	1,006	1,021	<0,001
<b>Constante</b>	0,156			0,047

\*: El cuestionario AUSCAN fue realizado en un subgrupo de 643 pacientes. IMC: índice de masa corporal ( $\text{Kg}/\text{m}^2$ ). HTA: hipertensión arterial. AUSCAN: AUStralian CANadian Hand OA Index.

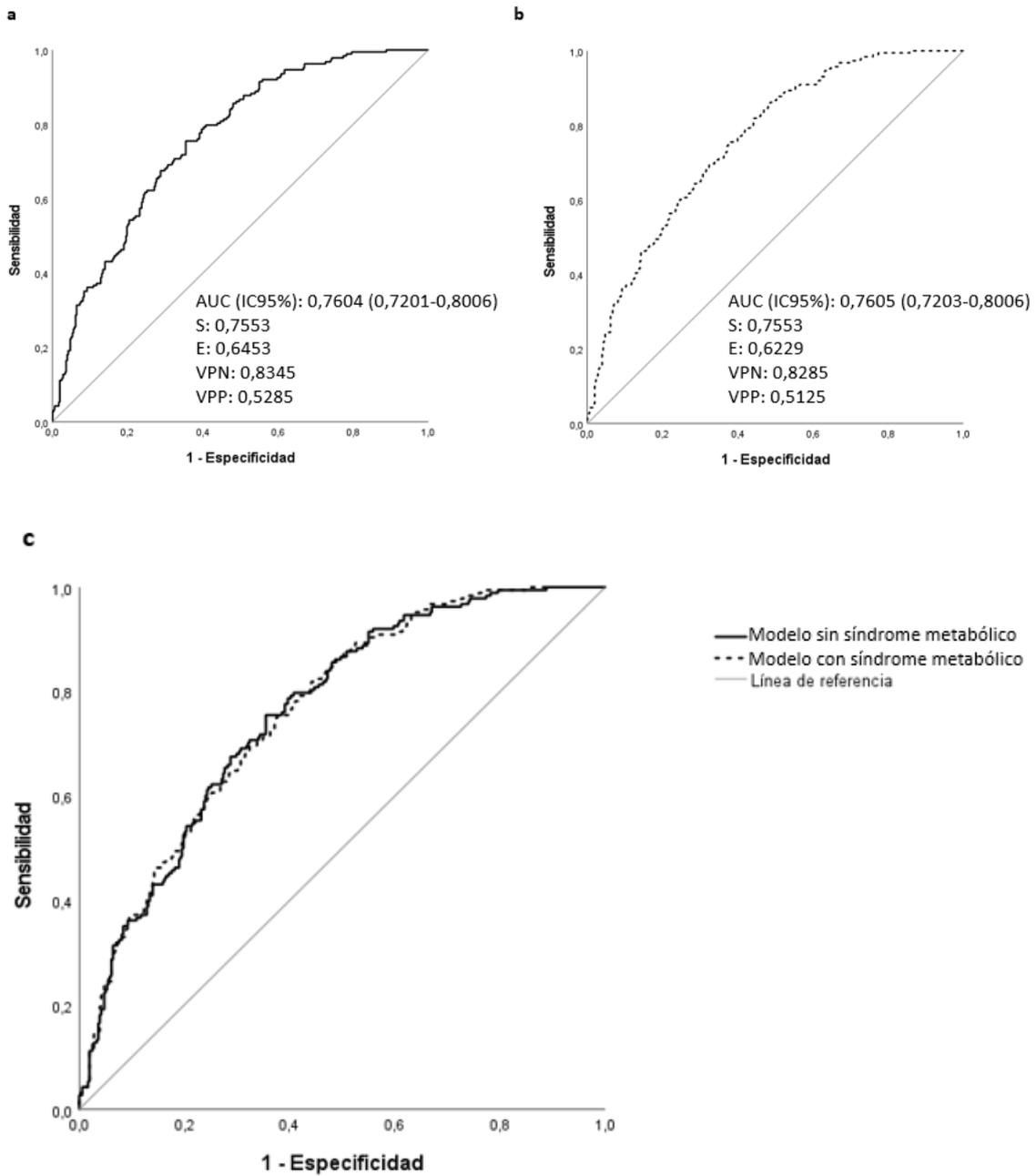
Al incluir en el análisis el síndrome metabólico como covariable en el modelo propuesto, se objetivó que este no influye de forma significativa en la presencia de EHOA, manteniéndose el tamaño del efecto de los demás factores (Tabla 17).

**Tabla 17.** Modelo de regresión logística para predecir EHOA incluyendo síndrome metabólico.

	OR	IC al 95%		p-valor
		Inferior	Superior	
<b>Edad</b>	0,978	0,953	1,005	0,104
<b>Sexo (hombre vs mujer)</b>	1,627	0,873	3,029	0,125
<b>HTA</b>	0,631	0,339	0,996	0,048
<b>IMC</b>	1,003	0,995	1,011	0,491
<b>OA de rodilla (K/L&gt;I)</b>	0,554	0,341	0,898	0,017
<b>OA nodular</b>	7,100	2,744	18,369	<0,001
<b>OA inflamatoria</b>	3,238	1,878	5,583	<0,001
<b>OA de cadera</b>	0,793	0,515	1,219	0,290
<b>AUSCAN total*</b>	1,013	1,006	1,021	<0,001
<b>Síndrome metabólico</b>	1,542	0,887	2,680	0,125
<b>Constante</b>	0,187			0,075

\*: El cuestionario AUSCAN fue realizado en un subgrupo de 643 pacientes. IMC: índice de masa corporal (Kg/m<sup>2</sup>). HTA: hipertensión arterial. AUSCAN: AUStralian CANadian Hand OA Index.

El modelo de regresión logística tiene un AUC del 0.76 con un IC95% de 0.72-0.80, al añadirle el síndrome metabólico no varía (Figura 9)

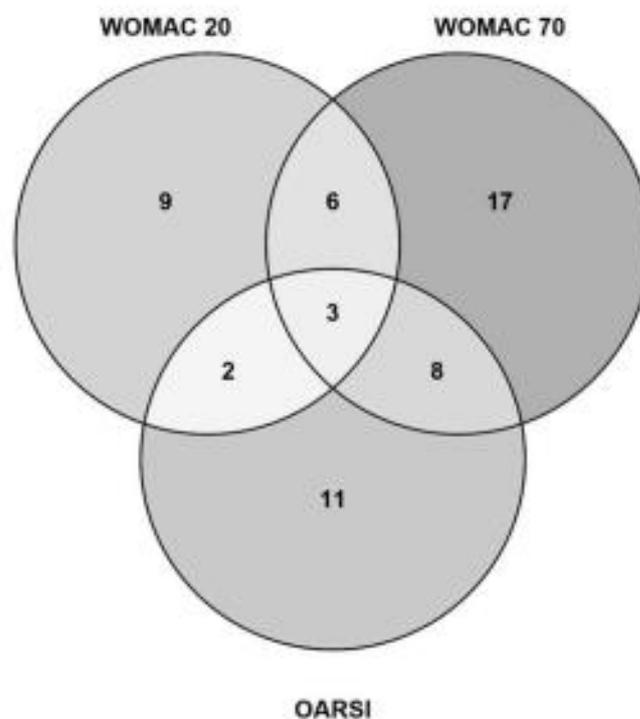


**Figura 9.** Curvas ROC modelo de regresión logística para predecir EHOA. a: modelo sin síndrome metabólico, b: modelo con síndrome metabólico, c: comparación de los dos modelos.

#### 4.5. Objetivo 5: Estudio de biomarcadores para predecir la respuesta terapéutica en pacientes con OA de rodilla

##### 4.5.1. Identificación y validación de marcadores predictivos de respuesta a CS+GH

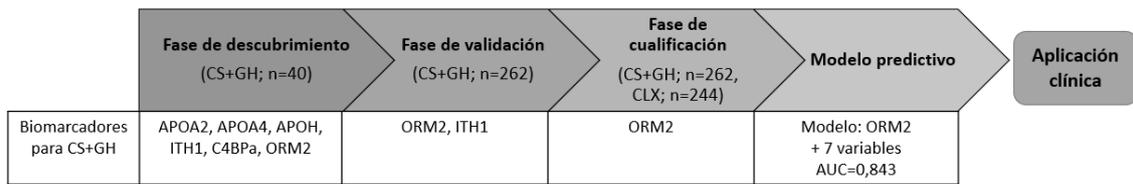
En la fase de descubrimiento, 56 proteínas mostraron una modulación estadísticamente significativa en al menos uno de los grupos de respondedores (R) a CS+GH (Figura 10) en comparación con los no respondedores (NR). El análisis funcional reveló que estaban relacionados principalmente con procesos inflamatorios y activación del complemento.



**Figura 10.** Resultados de la fase de descubrimiento. Diagrama de Venn: 56 proteínas identificadas por análisis proteómico “shotgun” como significativamente alteradas en el suero de referencia de los respondedores a CS+GH representadas de acuerdo con WOMAC (20 y 70) y criterios de respuesta OMERACT-OARSI.

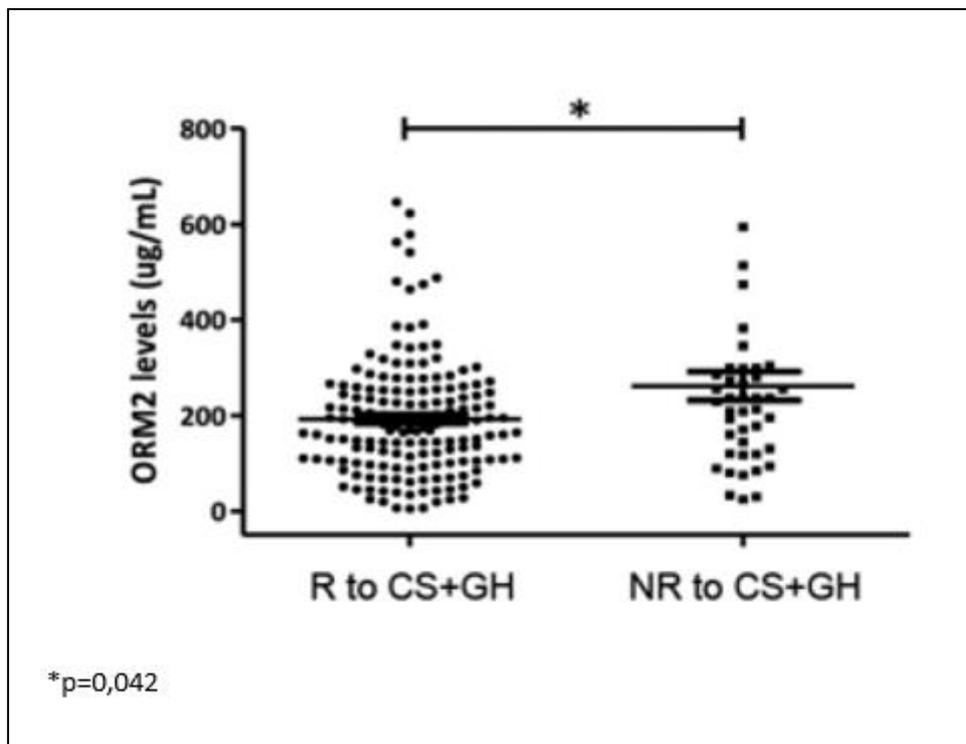
Se eligieron seis proteínas para la validación en el grupo CS+GH de la cohorte MOVES al inicio del estudio (n = 262) siguiendo los criterios de selección descritos previamente (Figura 11): alfa-1-glicoproteína ácida 2 (ORM2), inhibidor de inter-alfa-tripsina cadena

pesada H1 (ITIH1), apolipoproteína A-II (APOA2), apolipoproteína A-IV (APOA4), proteína de unión a C4b de cadena alfa (C4BPα) y beta-2-glicoproteína 1 (APOH).



**Figura 11.** Modelo predictivo de respuesta terapéutica en OA de rodilla. Pasos desde la fase de descubrimiento hasta la aplicación clínica.

Se realizaron pruebas no paramétricas para cada grupo de respondedores a CS+GH: OARSI, WOMAC20, WOMAC30, WOMAC50 y WOMAC70. El análisis estadístico reveló que ORM2 mostró una disminución significativa al inicio del estudio en los que obtuvieron respuesta OARSI en comparación con los que no respondieron ( $19,282 \pm 123,260 \mu\text{g/ml}$  (n = 162) versus  $26,158 \pm 20,158 \mu\text{g/ml}$  (n = 44) (Figura 12)



**Figura 12.** Resultados de la fase de validación. Niveles de ORM2 en respondedores OARSI (R, n=162) comparado con no respondedores (NR, n=44) en el grupo CS+GH.

El análisis no paramétrico mostró niveles reducidos de ITIH1 al inicio del estudio en el grupo R OARSI en comparación con NR ( $1759 \pm 874 \mu\text{g/ml}$  ( $n = 162$ ) versus  $2169 \pm 1157 \mu\text{g/ml}$  ( $n = 44$ )) ( $p = 0064$ , datos no mostrados). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para los otros grupos de respuesta.

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos, luego analizamos mediante una prueba ciega los niveles de ORM2 e ITIH1 en toda la cohorte al inicio del estudio ( $n = 506$ ). Curiosamente, no se observó modulación en el grupo Celecoxib en ninguno de los subgrupos de respuesta.

#### **4.5.2. Cualificación de biomarcadores predictivos**

A continuación, pasamos al paso de cualificación y exploramos el valor predictivo de todas las variables clínicas y analíticas registradas al inicio del estudio MOVES en un análisis de regresión logística multivariante. Los pacientes con OA de rodilla que participaron en el ensayo MOVES no mostraron diferencias estadísticamente significativas, al inicio del estudio, en su estado de salud general, medido por las evaluaciones generales y específicas de la artrosis. Cuando exploramos las posibles asociaciones entre factores de riesgo de OA de rodilla importantes (como sexo, edad, IMC) y los marcadores seleccionados, encontramos una asociación estadísticamente significativa entre tres proteínas (APOA2, APOH, C4BP<sub>a</sub>) y la edad (coeficiente de correlación de rango de Spearman:  $-0,214$ ;  $-0,157$ ;  $-0,147$ ) (Tabla 17). También encontramos una asociación estadísticamente significativa entre APOA2 e IMC (coeficiente de correlación de rango de Spearman:  $-0,134$ ), mientras que la asociación entre APOA2 y género mostró un valor de  $p$  de  $0,058$ . Las otras asociaciones no fueron significativas. Cuando consideramos parámetros clínicos como grado K/L, rigidez o tumefacción/derrame articular, encontramos una asociación estadísticamente significativa entre APOA2 ( $p = 0.004$ ), APOA4 ( $p = 0.028$ ) e ITIH1 ( $p = 0$ ) y grado K/L. Para ORM2, el valor de  $p$  fue  $0,055$  (Tabla 18). No se encontró asociación para los otros parámetros. Profundizando en el análisis, se incluyeron en el modelo de regresión aquellas variables que resultaron significativas en el análisis univariante, mientras que se descartaron aquellas variables que resultaron significativas en el análisis univariante

pero que mostraron una fuerte correlación con otras. También se agregaron otras variables que podrían mejorar el poder predictivo de nuestro modelo de regresión siguiendo un método paso a paso.

**Tabla 18.** Asociación entre factores de riesgo de OA de rodilla y marcadores seleccionados.

		<b>proteína APOA2</b>	<b>proteína APOA4</b>	<b>proteína C4BP<math>\alpha</math></b>	<b>proteína ITH1</b>	<b>proteína ORM2</b>
<b>Grado K/L (II-III)</b>	n (media)	149 (81.56)	150 (209,22)	151 (154.27)	151 (15.96)	151 (193.43)
	Sig. asintótica (bilat.)	0.004	0.028	0.099	0	0.055
<b>Sexo</b>	Hombre n (media)	35 (92.62)	36 (205.22)	35 (147.27)	36 (16.66)	36 (219.09)
	Mujer n (media)	207 (69.74)	208 (217.33)	209 (151.73)	209 (18.01)	209 (202.53)
	Total n (media)	242 (73.05)	244 (215.54)	244 (151.09)	245 (17.81)	245 (204.97)
	Sig. asintótica (bilat.)	0.058	0,491	0.343	0.409	0.699
<b>Edad</b>	Rho de Spearman	-0.214	-0.157	-0.147	-0.094	0.038
	Sig. (bilateral)	0.001	0.014	0.022	0.143	0.820
<b>IMC</b>	Rho de Spearman	-0.134	0.006	0.086	0.075	-0.037
	Sig. (bilateral)	0.037	0.924	0.180	0.245	0.569

IMC: índice de masa corporal (Kg/m<sup>2</sup>). K/L: Kellgren-Lawrence. Sig: significancia. Bilat: bilateral. APOA2: apolipoproteína A-II. APOA4: apolipoproteína A-IV. C4BP $\alpha$ : proteína de unión a C4b de cadena alfa. ITH1: inhibidor de inter-alfa-tripsina. ORM2: orosomucoide 2.

Finalmente, observamos que siete de las variables registradas al inicio del estudio influyen significativamente en la respuesta de los pacientes con OARSI al tratamiento con CS+GH (Tabla 19). Se trataba de cinco variables clínicas (evaluación global de la enfermedad por paciente, puntuación de dolor de EuroQol-55, derrame articular, trastorno metabólico previo al estado y BMI) y dos variables analíticas (eosinófilos y hemoglobina). El modelo de regresión calculado incluyendo estas variables mostró un

buen poder predictivo [AUC = 0,806 (0,730-0,881),  $p = 0,007$ ]. Como se muestra en la Tabla 19, cuando agregamos el ORM2 basal como covariable en el modelo para la respuesta CS+GH, el OR fue 0,996 [(0,993–0,999)  $p = 0,007$ ]. Se realizó una curva ROC para cuantificar la capacidad general de ORM2 como biomarcador predictivo para clasificar OARSI R y NR a CS+GH correctamente. Como se muestra en la Figura 13, la inclusión de los niveles de ORM2 al inicio del estudio en nuestro modelo predictivo aumenta el AUC desde 0,806 hasta 0,843 [(0,781–0,906)  $p < 0,001$ ].

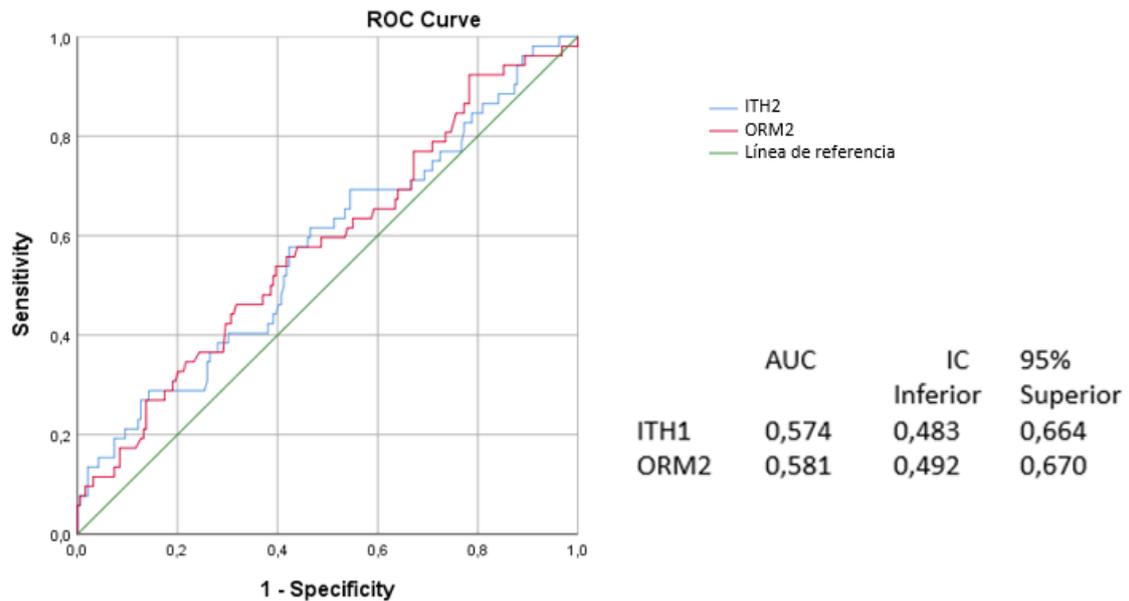
También exploramos las posibles interacciones presentes entre ORM2 y otras variables en el modelo multivariado. Encontramos interacciones estadísticamente significativas entre la evaluación global del paciente y ORM2 ( $p = 0,0007$ ), así como entre hemoglobina y ORM2 ( $p = 0,0014$ ). Sin embargo, su inclusión en el modelo no mejoró su capacidad predictiva, siendo el anterior igualmente bueno y más fácil de interpretar.

**Tabla 19.** Análisis multivariante con regresión logística incluyendo aquellas variables registradas al inicio del estudio y que resultaron asociadas significativamente con la respuesta de CS+GH en los análisis univariados.

	R (n=162)	NR (n=44)	p- valor	OR	IC al	95%
					Inferior	Superior
IMC	30,8 ± 6,0	31,9 ± 5,5	0,013	0,911	0,847	0,980
VGE	69,7 ± 16,8	64,3 ± 17,7	<0,001	1,057	1,027	1,089
Eosinófilos	3,0 ± 1,8	2,3 ± 1,3	0,010	1,551	1,113	2,162
Hemoglobina	8,8 ± 0,7	8,4 ± 0,7	<0,001	4,194	1,996	8,809
EuroQoL-55	2,2 ± 0,4	2,3 ± 0,5	0,002	0,170	0,550	0,553
Síndrome metabólico previo	18,5	13,6	0,026	3,317	1,158	9,502
Derrame articular	5,6	11,4	0,047	0,222	0,050	0,980
ORM2	192,8 ± 123,3	261,6 ± 201,6	0,007	0,996	0,993	0,999

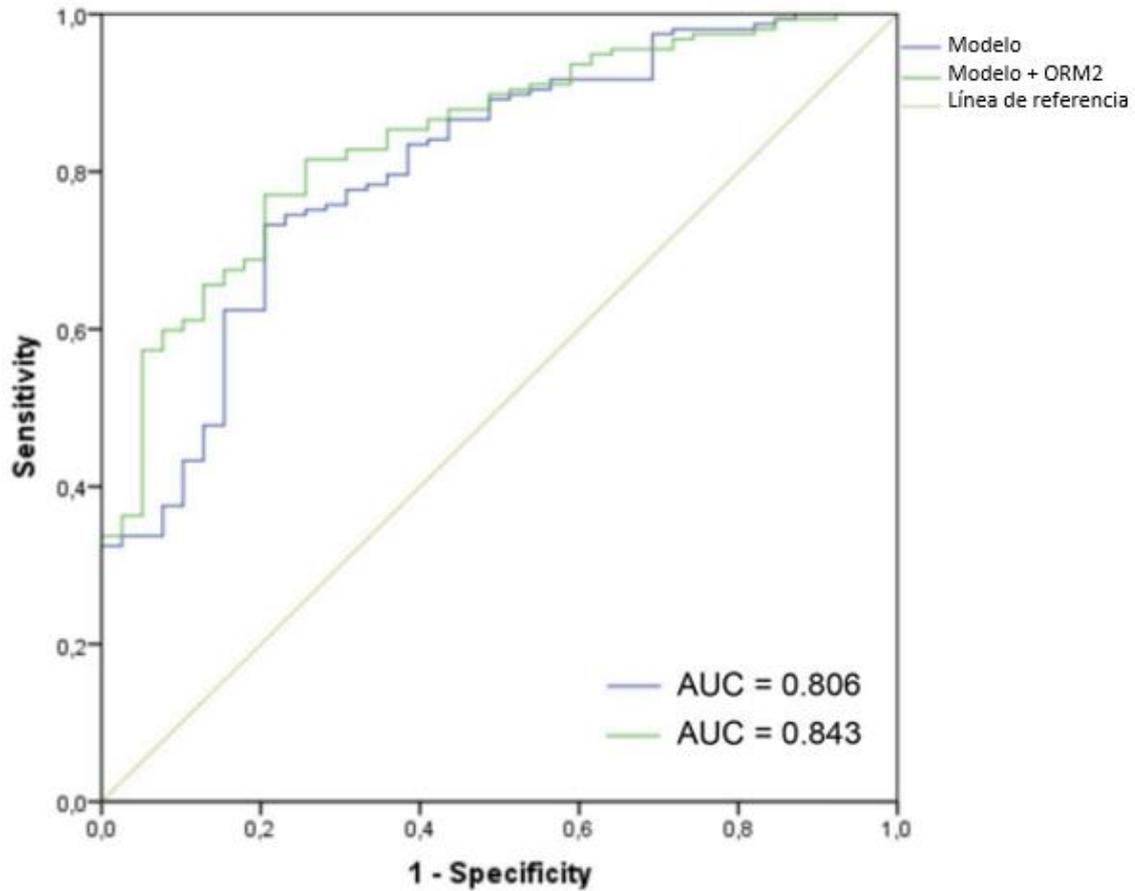
IMC: índice de masa corporal ( $\text{Kg}/\text{m}^2$ ). VGE: valoración global de la enfermedad (0-100). Eosinófilos ( $\text{mm}^3$ ). Hemoglobina ( $\text{g}/\text{dL}$ ). Síndrome metabólico previo y derrame articular en porcentajes. ORM2 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ).

Los biomarcadores ORM2 e ITH1 de forma individual presentan un AUC de 0,574 y de 0,581 para predecir respuesta a GH+CS, como podemos ver en la Figura 13.



**Figura 13.** Modelo predictivo de respuesta a CS+GH según el biomarcador de referencia (ORM2 o ITH1).

Cuando consideramos las siete características basales anteriores que influyen significativamente en la respuesta de los pacientes con OARSI, e incluimos la ITH1 basal como covariable, encontramos una interacción específica entre la respuesta a CS+GH y los niveles de proteína basales ( $p = 0,013$ ) aumentando así el poder de predicción modelo hasta  $AUC = 0,823$ . En el modelo ORM2 + ITH1 observamos una marcada mejora en la curva ROC desde 0,806 hasta 0,841 [(0,778–0,903)  $p < 0,001$ ]. Sin embargo, el modelo ORM2 siguió siendo el mejor modelo predictivo de respuesta al tratamiento con CS+GH ( $AUC = 0,843$ ) (Figura 14).



**Figura 14.** Modelo predictivo final de respuesta a CS+GH. Curva ROC de CS+GH y el grupo de respondedores OARSI, creado usando valores predictivos de la regresión logística con marcadores que se consideran variables predictivas, con y sin ORM2 como covariable. El punto de corte del modelo con ORM2 en el que se encontró mejor relación entre especificidad y sensibilidad fueron 82,70% y 66,70%, respectivamente.



## 5. DISCUSIÓN

### 5.1. Objetivo 1: Descripción de fenotipos de pacientes con OA en el estudio EPISER 2016

De forma general, las cifras de prevalencia de artrosis que muestra el estudio EPISER 2016 son más altas que las obtenidas en el EPISER 2000 (manos: 7,73% vs. 6,2%; rodilla: 13,83% vs. 10,2%). Sin embargo, a la hora de interpretar y comparar estos resultados es necesario tener en cuenta que el estudio EPISER 2016 analizaba la prevalencia de artrosis en la población  $\geq 40$  años, mientras que en el EPISER 2000 la población de estudio fue  $\geq 20$  años.

Otro elemento que se debe tener en cuenta a la hora de comparar los datos es sí es la definición de caso de artrosis en los estudios, según se haya escogido artrosis sintomática o radiológica. En este sentido, el EPISER 2000 tuvo en cuenta la artrosis sintomática de manos y rodillas, definidas por criterios clínicos ACR. En el EPISER 2016, además de los criterios utilizados en el EPISER 2000 para diagnosticar la artrosis de rodilla, se han añadido criterios clínico-radiográficos. Para la artrosis de manos se mantuvieron los criterios clínicos utilizados en el EPISER 2000.

Una novedad importante del EPISER 2016 es la inclusión de la artrosis de columna, lo que ha permitido conocer los primeros datos de prevalencia en España. La artrosis de columna es frecuente en la población, tanto en la zona cervical como lumbar. Hay pocos trabajos publicados que analicen la prevalencia de la artrosis axial. A esta falta de estudios se añade la ausencia de criterios validados para el diagnóstico de artrosis en esta localización, lo que nos ha obligado a definirlos combinando variables clínicas y radiográficas. Estos criterios se han empleado para la confirmación de la sospecha en aquellos casos no diagnosticados con anterioridad al estudio.

Los datos del EPISER 2016 evidencian muchos de los factores asociados a la artrosis ya conocidos (134,135). Uno de los más importantes es la obesidad. Son numerosos los estudios que defienden la relación entre obesidad y artrosis de rodilla, cadera y manos. Sin embargo, no se conocen todavía los mecanismos causales. Existen al menos 3 teorías: la primera dice que el sobrepeso aumenta la presión realizada sobre una articulación, y esto puede inducir la rotura del cartílago, únicamente por un exceso de

carga; la segunda que la obesidad actúa indirectamente induciendo cambios metabólicos como intolerancia a la glucosa e hiperlipemia, o cambios en la densidad mineral ósea y la tercera, que determinados alimentos que favorecen la obesidad también producen daño en el cartílago, en el hueso y en otras estructuras articulares. La hipótesis más aceptada es la primera, aunque no explicaría la probable relación entre obesidad y artrosis de manos. Se calcula que el riesgo de padecer artrosis de rodilla en las personas obesas con respecto a las no obesas es entre 3 y 7 veces mayor (135,136). Además, la evidencia científica sugiere que la obesidad acelera la progresión de OA de rodilla (137). Inicialmente se atribuía esta asociación a la causa biomecánica, sin embargo, ésta no explica la asociación con la artrosis de manos (138) ni con la artrosis de columna cervical. Por ello cada vez adquiere más relevancia la influencia de factores metabólicos en la patogénesis de la artrosis, reforzando la existencia del fenotipo metabólico de la artrosis.

El sexo y la edad, al igual que la obesidad, son otros dos factores que este estudio muestra asociados a la artrosis en las cinco localizaciones analizadas (cervical, lumbar, cadera, rodilla y mano). Esto concuerda con los datos publicados de mayor riesgo de OA en las mujeres y a medida que aumenta la edad (139). En el EPISER 2016 la frecuencia de artrosis es mayor en las mujeres y el aumento con la edad parece más mantenido en el caso de la artrosis de miembros inferiores.

La asociación entre el tabaco y la artrosis es un tema de discusión. En un metaanálisis de 2017, los autores señalan que hay una relación inversa entre fumar cigarrillos y el riesgo de artrosis de rodilla, principalmente en los hombres. Sin embargo, no se ha podido encontrar hasta ahora una explicación a esta relación y, por este motivo, se propone diseñar más estudios (140). El EPISER 2016 muestra en el análisis bivariante una asociación significativa del tabaco con la artrosis en todas las localizaciones estudiadas, pero en el estudio multivariante estos resultados no se mantuvieron.

El estudio EPISER 2016 no analiza la influencia de la ocupación y actividad laboral, dos factores que tanto el estudio NHANES-I como el de Framingham evidencian que contribuyen al riesgo de artrosis, sobre todo de rodilla, para la que son determinantes aquellas profesiones que obligan a su uso frecuente, especialmente en flexión (albañiles, bomberos, marineros) (134,135). Sin embargo, en el EPISER 2016 se incluyó el nivel de

estudios, que puede entenderse como una variable relacionada con la ocupación y actividad laboral. Los resultados muestran que el nivel de estudios más alto se asocia con menor prevalencia de artrosis, tanto axial como periférica, y no solo en las articulaciones de carga como la rodilla, cadera y columna lumbar, sino también en las manos y la columna cervical. Existen publicaciones que constatan mayor riesgo de artrosis en niveles socioeconómicos bajos (141).

La asociación entre la zona geográfica en la que se vive o se nace y la artrosis, siempre ha sido de gran interés. En este sentido, el hallazgo más común es que en las zonas más rurales y en los países menos desarrollados la prevalencia es mayor (142). Sin embargo, en nuestro estudio no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre vivir en el área rural y en el área urbana. Únicamente la prevalencia de artrosis de columna lumbar muestra una frecuencia más alta en la zona rural, pero sin significación estadística. Por el contrario, para artrosis de rodilla, la tendencia observada es la inversa; este hallazgo es similar al del EPISER 2000, en el que se obtuvo una OR en el análisis multivariante de 1,74 (IC 95%: 1,09-2,77), tomando como referencia la categoría «rural» (143).

El análisis estadístico bivariante de la variable «haber nacido en el extranjero», se asoció con la artrosis cervical y la artrosis de rodilla, pero ambas asociaciones no se mantuvieron al ajustar por la edad.

La artrosis de columna cervical es más frecuente en el área mediterránea y central que en el norte, y la artrosis de columna lumbar es más frecuente en el centro. Sin embargo, la artrosis de rodilla parece más frecuente en la zona mediterránea, con una asociación cercana a la significación estadística.

Si comparamos los datos del EPISER 2016 con los publicados en otros países, vemos que la prevalencia de artrosis de manos es similar a la publicada en la cohorte Framingham de EE. UU. y la de artrosis de cadera es similar a los datos publicados en poblaciones de EE. UU., Portugal, Holanda y Francia. Por otro lado, la prevalencia de la artrosis sintomática de rodilla es superior a la referenciada en EE. UU., Francia y Noruega, y más parecida a la publicada en Portugal, Canadá y Holanda (20,144,145). Los estudios comparativos de los resultados obtenidos en cada país deben tomarse siempre con

cautela: las características de selección de la población, así como los criterios de diagnóstico utilizados son difíciles de estandarizar y, en ocasiones, son los responsables de resultados dispares o semejantes que no se pueden atribuir exclusivamente a la distribución geográfica. Por este motivo, para obtener resultados comparativos más fehacientes, es deseable que se analicen poblaciones de diferentes países en el mismo estudio. Una buena alternativa es que el próximo estudio EPISER se plantee en colaboración con otras sociedades científicas de diferentes países y, de esta forma, se obtengan cifras que se puedan comparar.

Entre las limitaciones del estudio, cabe destacar que en el grupo de edad más avanzada (mayores de 80 años) el porcentaje de personas que refirieron un estado de salud malo o muy malo en el cuestionario inicial fue menor que el observado en la Encuesta Nacional de Salud de 2017 (en torno a un 10-15% menos; datos no mostrados). Esto podría haber llevado a que las prevalencias de artrosis estuvieran en parte infraestimadas. Además, en el caso de la artrosis de rodilla, el VPN del cribado, aunque alto (95,12%), ha sido ligeramente menor que para el resto de las localizaciones, lo que habría llevado también a cierta infraestimación de su prevalencia.

## **5.2. Objetivo 2: Caracterización del fenotipo axial de pacientes con OA en el estudio EPISER 2016**

A nuestro entender, este es el primer dato de OA axial (OA cervical y/o lumbar) en España y, hasta donde sabemos, el primer estudio sobre la prevalencia de OA axial en Europa. Con base en EPISER 2016, la prevalencia de OA axial basada en criterios clínicos o clínico-radiográficos en sujetos de 40 años o más fue del 19,17% (IC 95%: 17,82-20,59).

En este proyecto, comparamos dos poblaciones de pacientes con OA axial versus sujetos de 40 años o más sin OA axial. El primer grupo estuvo compuesto por sujetos con OA axial según criterios clínico-radiográficos que pudieran tener OA periférica (fenotipo NEA-OA, un total de 649 casos). El segundo grupo consistió en OA axial exclusiva (EA-OA), se trataba de sujetos con OA axial según criterios clínico-radiográficos, pero sin OA periférica (319 casos).

En el análisis multivariado de pacientes con fenotipo NEA-OA versus sujetos del mismo rango de edad sin OA axial, la OA aumentó con la edad y fue más frecuente en mujeres. La relación entre sexo y OA axial no está clara en trabajos anteriores. En algunos estudios, la mayor prevalencia de OA lumbar se asoció con el sexo masculino (39), en otros se relacionó con el sexo femenino (40,41), mientras que en otros no hubo diferencias significativas (10,42,146). Esto probablemente refleja la influencia de diferentes factores (por ejemplo, la genética y las características raciales). Los fenotipos NEA-OA fueron más prevalentes en personas con un nivel de educación más bajo, lo que podría reflejar una mayor probabilidad de trabajo físico (147). La prevalencia fue mayor en el centro de España que en la zona norte o mediterránea. Aunque la OA periférica se ha relacionado con áreas geográficas (por ejemplo, OA de rodilla en África u OA de cadera en Asia), no se ha descrito ninguna asociación entre la OA axial y este factor. Se observó una menor frecuencia de fenotipo NEA-OA en sujetos que consumieron de 2 a 3 unidades de alcohol por día. Hasta donde sabemos, esta es la primera descripción de OA axial y consumo de alcohol.

Se observaron los mismos resultados cuando en el análisis multivariado se compararon sujetos con fenotipo EA-OA versus aquellos sin OA axial. La única diferencia entre los dos fenotipos de OA axial es que la prevalencia de NEA-OA aumentó significativamente

en aquellos que tenían sobrepeso u obesidad, mientras que EA-OA solo aumentó significativamente con la obesidad. Estos resultados son interesantes porque sugieren que los factores biomecánicos son relevantes en la OA axial. La OA lumbar se asoció con la obesidad en otros estudios (39,40); por ejemplo, *Hasset et al.* describieron un aumento de la OA lumbar en asociación con el IMC, pero con una significación marginal para la obesidad (148).

La OA lumbar fue más frecuente que la cervical (prevalencia del 15,52%, IC del 95% 14,30-16,83 y 10,10%, IC del 95% 9,07-11,24, respectivamente). Hasta donde sabemos, no hay datos publicados sobre la prevalencia de la OA axial, incluida la OA cervical y lumbar, y los datos sobre la prevalencia de la OA cervical y lumbar, por separado, son escasos. Ambos muestran una gran variabilidad, del 3,38% al 20,46% en la OA cervical (46,47) y del 7.44 al 75.8% en la OA lumbar (40,43). La prevalencia de OA lumbar ajustada en sujetos mayores de 18 años en Beijing fue 7.44 y la prevalencia bruta 9.02. Estos datos no pudieron compararse directamente con EPISER 2016 porque nuestros resultados se refieren a una población de 40 años o más y las pruebas de imagen (radiografía, tomografía computarizada o resonancia magnética) fueron obligatorios para diagnosticar la osteoartritis lumbar en el estudio chino.

Otro estudio coreano basado en tomografía computarizada en personas mayores de 20 años observó una prevalencia radiográfica de OA lumbar del 17.58% (20,23% en hombres y 14,29% en mujeres) (42). Estos datos son algo menores que los de *Kalichman et al.*, que reveló una elevada prevalencia de OA lumbar (59,6% de hombres y 66,7% de mujeres) (10).

En la revisión sistemática de la artrosis en personas de mediana edad y ancianos de China, de *Sun et al.* que incluyó 6 estudios de OA lumbar, la prevalencia de OA lumbar osciló entre el 7.51% y el 39.35%. Combinando los resultados de los estudios, la prevalencia general de OA lumbar fue del 25.03%, utilizando un modelo de efectos aleatorios (47).

Al comparar la OA cervical y lumbar en el estudio EPISER 2016, esta última fue más común. La diferencia entre las dos fue significativamente mayor en los sujetos de 70

años o más y en los obesos. También fue mayor en el norte y centro de España que en el área mediterránea; no tenemos una explicación clara para este resultado.

En cuanto a las limitaciones del estudio, algunos factores que podrían influir en la prevalencia de OA axial, como el tipo de trabajo que realizan las personas (horas prolongadas en la misma posición, carga física...) no estuvieron disponibles para nuestro análisis. La falta de criterios validados para el diagnóstico de OA cervical o lumbar también fue una limitación. Se ha descrito que la OA lumbar afecta típicamente las estructuras anteriores primero y luego las posteriores. Sin embargo, existen patrones atípicos de enfermedad (102). En los artículos publicados sobre OA lumbar se describe en relación con la afectación del KL, según osteofitos y estrechamiento del espacio discal intervertebral (39). Sin embargo, no existen criterios validados para el diagnóstico. Por este motivo, se definieron los criterios de diagnóstico clínico-radiográfico EPISER2016, que incluían dolor, rigidez y al menos un criterio radiológico (osteofitos o reducción de espacio, o esclerosis en articulaciones interapofisarias). Estos criterios solo se utilizaron en pacientes sin diagnóstico previo (75 sujetos con OA cervical de 345 y 105 de 540 con OA lumbar). Volvimos a analizar los datos excluyendo a los pacientes diagnosticados por estos nuevos criterios, y nuestros resultados no difirieron significativamente (datos no mostrados).

Otro aspecto importante que hay que considerar es la representatividad de la muestra. En este sentido, los datos autoinformados sobre el dolor cervical crónico y el dolor lumbar crónico disponibles en la Encuesta Nacional de Salud de España 2017, que cuenta con procedimientos de muestreo rigurosos, son similares a los que inicialmente fueron autoinformados por los sujetos en EPISER2016 (20,6 frente al 18,4%; 17,4 frente al 13,5%; 21,7 frente al 18,4%, respectivamente). Esto indicaría que las posibles razones para negarse a participar en EPISER2016 no estaban asociadas con su objetivo principal (124).

La caracterización de los dos fenotipos axiales de OA es importante porque puede ayudarnos a comprender los diferentes factores de riesgo asociados con ellos, así como las posibles diferencias en los mecanismos patogénicos de los dos fenotipos. Todo esto puede influir en el tratamiento. También ayudará a seleccionar pacientes para posibles ensayos clínicos. La OA periférica y la OA axial son claramente dos fenotipos de OA.

M. Silva-Díaz

Saber si la OA axial exclusiva (EA-OA) es diferente de la OA axial asociada a la OA periférica (NEA-OA) puede ayudarnos a estudiar sus factores de riesgo, mecanismos patogénicos, pronóstico de la enfermedad y también su correcto tratamiento.

### **5.3. Objetivo 3: Descripción de fenotipos de pacientes con OA en la cohorte de PROCOAC**

Los avances en la OA están resurgiendo en los últimos años gracias a la investigación llevada a cabo en las últimas décadas. A pesar de ser la enfermedad musculoesquelética más común, el abordaje clínico y terapéutico ha permanecido obsoleto, dado que siempre ha sido clasificada como una enfermedad degenerativa y propia del envejecimiento. Muy recientemente se redefinió el concepto de OA debido a que se demostró la existencia de un proceso muy activo en la reparación y destrucción articular. La OARSI define con claridad que existe un trastorno de fondo que causa un importante estrés celular, con la consecuente degradación de la matriz extracelular, en el que estas lesiones son también la respuesta a las alteraciones de las vías proinflamatorias de la inmunidad innata. En una primera etapa se observan alteraciones moleculares (metabolismo anormal en los tejidos articulares), seguidas de alteraciones fisiológicas y anatómicas (degradación del cartílago, remodelado óseo, formación de osteofitos, inflamación articular, pérdida de la función articular correcta) y, en último lugar, la aparición de la dolencia (1).

El uso de cohortes bien estructuradas y seguidas en el tiempo parece ser una herramienta adecuada para el abordaje de la investigación en la artrosis. El estudio de la patogénesis de la enfermedad, así como los diferentes fenotipos son cruciales en la búsqueda de opciones terapéuticas.

La mayoría de los pacientes incluidos en la PROCOAC son mujeres, un 75.1%, al igual que en otros registros. Respecto al IMC, la media de nuestra población está en niveles de sobrepeso (29,6), sin observar diferencias en cuanto a la articulación afectada (rodilla, cadera o mano). Coincide también con los datos publicados de las otras dos grandes cohortes, con un IMC de 26 en la cohorte CHECK y un IMC de 28 en la cohorte OAI (120).

El daño radiológico en las rodillas es más notable en la cohorte OAI y en la PROCOAC en comparación con la cohorte CHECK. En cuanto a la afectación radiológica de las caderas también es mayor en la PROCOAC que en la cohorte CHECK.

Estas diferencias en afectación articular no se reflejan, sin embargo, en las subescalas WOMAC de dolor, rigidez y función, son mayores en la PROCOAC y en la cohorte CHECK en comparación con la cohorte OAI.

A diferencia de las otras 2 cohortes, en nuestro caso no existen límites de edad rigurosos ni se estableció ningún criterio radiológico para participar, lo que nos interesa es el estudio del diagnóstico y el seguimiento. En nuestra población se ha realizado estudio radiográfico de las articulaciones, pero no resonancia magnética. Por todo ello, estamos ante 3 cohortes que abordan la misma enfermedad, pero en grupos articulares diferentes y/o con evaluaciones distintas, lo que presenta límites comparativos en todos los ámbitos evaluados, dado que fueron creadas con distintos objetivos.

Algunas limitaciones de nuestra cohorte son que solo representa pacientes de ámbito hospitalario y, además, es relevante el límite comparativo con pacientes sanos (con una «n» muy pequeña). Por otro lado, disponemos de pocos pacientes que acudan por OA de cadera como motivo de atención principal, dado que suelen consultar este evento en otra especialidad, como traumatología. Con estos datos no podemos decir que nuestra cohorte sea representativa de la OA en España, dado que su creación y diseño están sobre todo dirigidos al estudio y avance en esta enfermedad en cuanto al concepto de los diferentes fenotipos y actitudes terapéuticas con base en estos.

#### **5.4. Objetivo 4: Descripción del fenotipo de artrosis erosiva de manos en la cohorte PROCOAC**

El objetivo de este trabajo fue describir el fenotipo EHOA en la cohorte española PROCOAC. La caracterización de este fenotipo en pacientes de esta cohorte muestra que, en comparación con los pacientes sin EHOA, los pacientes EHOA son más jóvenes y con un perímetro abdominal más bajo, así como menor presencia de OA de rodilla, cadera y rizartrosis, pero mayor presencia concurrente de OA inflamatoria, OA nodular de mano y valores de AUSCAN mayores.

La presencia de aumento del dolor, la discapacidad y la inflamación se ha descrito previamente en pacientes con EHOA (97,149,150). Incluso *Crain*, en 1961 utilizó el término "osteoartritis inflamatoria" para describir este fenotipo (92), propuesto más tarde por *Peter et al.* en 1966 (91). Estas características, junto con la mayor presencia de nódulos y erosiones, hacen que los pacientes con EHOA tengan una mayor carga clínica que los pacientes con OA no erosiva de mano, como se describió previamente (151).

Tradicionalmente, la asociación del síndrome metabólico con OA de la mano en general, y con EHOA en particular, ha mostrado resultados contradictorios. Diferentes estudios describieron asociaciones controvertidas entre alteraciones metabólicas y OA erosiva de la mano. En este sentido, un estudio transversal que incluyó 1076 pacientes concluyó que las exposiciones metabólicas podrían estar implicadas en EHOA (152). Otro estudio confirmó la asociación del síndrome metabólico, incluidos triglicéridos, hipertensión, HDL bajo y glucosa, con artrosis de las articulaciones interfalángicas dolorosa en mujeres (153). Además, un estudio de *Marshall et al.* mostró una fuerte asociación entre la presencia de diabetes y la cantidad de progresión radiográfica en individuos con OA erosiva de la mano (154). Por el contrario, *Strand et al.* no encontraron evidencia de una asociación entre síndrome metabólico o cualquiera de sus componentes y EHOA en análisis transversales o longitudinales (155).

La asociación de la OA de mano o EHOA con una OA más generalizada también ha sido un tema de debate durante los últimos años. Algunos estudios demostraron que la OA de la mano ocurre con mayor frecuencia en el contexto de la OA generalizada, aunque

no de forma exclusiva (94,156,157). Con respecto a EHOA, un trabajo realizado por *Haugen et al.* reveló la asociación entre EHOA y la atrición del hueso subcondral de la rodilla, concluyendo que sus resultados apoyan una susceptibilidad generalizada a OA, pero que no se aplicaría a erosiones y atrición per se (158). *Dahaghin et al.* concluyeron que la presencia de artrosis nodular y rizartrosis, al inicio del estudio se correlaciona con un mayor riesgo de artrosis de cadera / rodilla en el futuro (159). En el presente estudio, los pacientes con EHOA tienen una menor prevalencia de OA en otras articulaciones, especialmente las rodillas. Esto podría estar motivado por la edad relativamente más baja de los pacientes con EHOA en la cohorte PROCOAC (59,31 años), notablemente más baja que la reportada en otros estudios, así como por el menor IMC de los pacientes con EHOA en comparación con los no EHOA.

Con la excepción de los trabajos de *Haugen et al.* (97) y *Marshall et al.* (160), hasta donde sabemos, ninguno de los estudios antes mencionados centró sus análisis en el subtipo erosivo específicamente, sino más bien en la OA de manos en general. El estudio de *Marshall et al.* consistió en la descripción de subconjuntos de OA de la mano en una cohorte prospectiva de 1076 pacientes adultos mayores, de los cuales solo 52 (4.8%) desarrollaron el fenotipo erosivo, y concluyó que la OA radiográfica de la rodilla no estaba aumentada en pacientes con EHOA, pero estos pacientes tenían una frecuencia más alta de OA de rodilla de moderada a grave. Se necesitan estudios futuros que incluyan cohortes grandes y prospectivas de pacientes para investigar esta asociación.

Este estudio tiene algunas limitaciones potenciales. En primer lugar, el estudio no investiga la evolución de EHOA a lo largo del tiempo, sino que es un enfoque transversal de pacientes con OA de la mano en el que la caracterización de EHOA se realizó al inicio del estudio. En segundo lugar, otros factores de confusión no medidos, como la dieta, el consumo de alcohol o el nivel socioeconómico, podrían influir en estos resultados. Sin embargo, la proporción de EHOA en nuestra cohorte, 29,16%, está por encima de la media en comparación con otros estudios.

### **5.5. Objetivo 5: Estudio de biomarcadores para predecir la respuesta terapéutica en pacientes con OA de rodilla**

Actualmente, la OA se considera un trastorno con diferentes fenotipos y la caracterización de los diversos subtipos de OA presenta nuevas oportunidades para desarrollar terapias dirigidas (161). Los biomarcadores pueden usarse no solo en el proceso de desarrollo de fármacos, sino también en la evaluación de la respuesta individual del paciente al tratamiento. Por un lado, se cree que al implementar biomarcadores para el cribado de candidatos a fármacos en las primeras fases de desarrollo clínico (in vitro y preclínicamente), los posibles problemas de seguridad se pueden abordar de antemano, lo que permite ensayos más eficientes y menos costosos a través de una reducción en el tamaño y la duración del estudio. Por otro lado, al evaluar el biomarcador, los clínicos podremos concluir si el tratamiento tiene el efecto deseado o no. De acuerdo con la clasificación BIPED (88,162), que es una clasificación proteómica que incluye Carga de enfermedad (B, *burden*), Investigación (I), Pronóstico (P), Eficacia (E), Diagnóstico (D), Seguridad (S); en este estudio, nos centramos en biomarcadores 'pronósticos/predictivos (P)'. Un biomarcador predictivo es una característica inicial que clasifica a ciertas poblaciones de pacientes que tienen más probabilidades de responder a una terapia con medicamentos o de evitar eventos adversos específicos. El objetivo principal de este estudio fue identificar subpoblaciones de sujetos sensibles para optimizar los resultados terapéuticos en la OA.

Aunque no existen análisis de sangre específicos para la OA, ciertas pruebas pueden ayudar a descartar otras causas de dolor articular, como la artritis reumatoide. En los últimos años, varios estudios han intentado utilizar enfoques proteómicos para el descubrimiento de nuevos biomarcadores para el diagnóstico temprano de OA (163–165). Hasta la fecha, se han probado muchos biomarcadores diferentes (166), pero ninguno ha sido cualificado para la OA. La mayoría de los estudios se han centrado en probar si los biomarcadores pueden diferenciar a los pacientes con OA de los controles sanos (biomarcadores de diagnóstico) o si están asociados con la progresión de la enfermedad (biomarcadores de pronóstico). Sin embargo, a pesar de la gran necesidad de desarrollar biomarcadores que puedan usarse para la respuesta al tratamiento o la estratificación/fenotipado del paciente, hasta la fecha no existen estudios que

investiguen su valor para predecir la respuesta. Hasta la fecha, no hay evidencia de marcadores de guía de tratamiento existentes para dicha enfermedad. Consideramos que este es el primer estudio que surge de un ensayo clínico aleatorizado en OA de rodilla en el que uno de los principales objetivos era evaluar un marcador de selección de tratamiento. Hasta donde sabemos, este es el primer trabajo que combina herramientas proteómicas (iTRAQ y nanoLC-MALDI-MS) con parámetros clínicos para descubrir biomarcadores potenciales para predecir la respuesta a fármacos en pacientes con OA de rodilla. En este estudio, seguimos el flujo de trabajo de acuerdo con las pautas aceptadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para el desarrollo de biomarcadores: desde la fase preliminar del descubrimiento de biomarcadores hasta la fase de cualificación pasando por los pasos de verificación y validación. Los principales resultados obtenidos se ilustran en la Figura 10. Brevemente, se ha seguido una estrategia de proteómica “*shotgun*” para identificar proteínas circulantes con valor de biomarcador para predecir la respuesta de los pacientes con OA de rodilla al tratamiento con CS+GH. Con este objetivo, se llevó a cabo un cribado proteómico en un conjunto representativo de muestras de suero de la cohorte MOVES. En la primera fase del estudio, se identificaron con éxito 56 proteínas con diferentes patrones de expresión en el suero de respondedores y no respondedores a CS+GH. Entre ellas, seleccionamos proteínas para ser validadas en base a sus ratios iTRAQ y su reproducibilidad (proteínas alteradas en más de un subgrupo de respuesta). Por lo tanto, se eligieron seis proteínas como biomarcadores predictivos putativos para el tratamiento con CS+GH (Figura 11). Debido a los resultados obtenidos en la fase de validación, se seleccionaron dos proteínas para el paso de cualificación utilizando muestras de toda la cohorte MOVES: ORM2 e ITIH1. ORM2 es una proteína involucrada en un proceso fundamental estrictamente relacionado con la fisiopatología de la OA, la inflamación (167). ITIH1 se ha descrito recientemente como un biomarcador de proteína circulante candidato útil para apoyar el diagnóstico radiográfico de OA de rodilla (164). Los resultados obtenidos confirmaron la especificidad de ORM2 en la predicción de la respuesta al tratamiento con CS+GH, sin mostrar una modulación estadísticamente significativa en el grupo con Celecoxib.

Para completar la validación clínica de este estudio, pasamos al último paso del modelo predictivo de la respuesta terapéutica en OA de rodilla, en el que combinamos variables clínicas y analíticas comúnmente disponibles con medidas proteómicas para estratificar a los pacientes en respondedores y no respondedores a CS+GH. Utilizando el análisis de la curva ROC y los modelos de predicción, mostramos que la concentración sérica de ORM2 en la línea de base combinada con siete variables (cinco clínicas y dos analíticas) podía predecir de manera eficiente la respuesta de los pacientes al CS+GH con una especificidad del 79,5% y una sensibilidad de 77,1%, respectivamente.

Hasta donde sabemos, este es el primer estudio que investiga las diferencias de ORM2 sérico entre respondedores y no respondedores a CS+GH, medidas retrospectivamente utilizando muestras recolectadas al inicio del estudio. Nuestros resultados proporcionan una evidencia clara del papel de ORM2 en OA de rodilla y su valor potencial como firma molecular para predecir qué pacientes se beneficiarán del tratamiento con CS+GH. Los niveles séricos de ORM2 son significativamente diferentes entre pacientes con y sin mejoría sintomática, lo que potencialmente puede servir como un factor diferenciador desde la perspectiva de los biomarcadores predictivos. El orosomucoide 2 (ORM2), también conocido como glicoproteína 2 ácida alfa-1 (AGP2), es un miembro de la familia de proteínas de fase aguda. Hay dos isoformas de ORM en humanos (ORM1 y ORM2) siendo el nivel constitutivo de ORM1 mucho más alto (cinco veces) que ORM2. ORM2 funciona como proteína de transporte en el torrente sanguíneo. Se considera una de las proteínas plasmáticas de unión a fármacos más importantes y puede tener importantes implicaciones farmacocinéticas en la terapia clínica. Es bien sabido que los cambios en la concentración de ORM podrían alterar potencialmente la fracción libre de muchos fármacos en el plasma o en sus sitios de destino, y eventualmente afectar su disposición farmacocinética y acción farmacológica, lo que conduce en muchos casos al fracaso del tratamiento (168). Además, dado que se ha demostrado que un número creciente de fármacos se unen preferentemente a una variante de ORM2, una mejor comprensión de esta interacción única puede proporcionar un gran beneficio para el descubrimiento y desarrollo de fármacos (169). En este contexto, podríamos especular que la mayor concentración de ORM2 encontrada en el grupo NR podría explicar, en parte, la peor respuesta de estos pacientes al tratamiento con CS+GH. Sin embargo, deberían

realizarse más experimentos para confirmar esta hipótesis. ORM2 también modula la actividad del sistema inmunológico durante la reacción de fase aguda, aunque su función en los tejidos periféricos necesita más investigación. El ORM2 aumenta en determinadas condiciones de estrés. No es específico de la OA, también se encuentra elevado en otras enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoide o la enfermedad de Crohn (170). Por lo tanto, su asociación con la respuesta CS+GH podría explicar los efectos pleiotrópicos de CS, que ha mostrado un efecto en diferentes condiciones inflamatorias crónicas (171). A primera vista, ORM2 podría considerarse un biomarcador descriptivo porque refleja el estado de la enfermedad, pero no está directamente involucrado en la patogénesis de la OA. Se ha observado un aumento del nivel de ORM en suero en humanos obesos (172). Otros estudios demostraron que este aumento se correlaciona con el IMC, la masa grasa corporal, la leptina sérica y el nivel de glucosa, lo que sugiere que la ORM podría participar en la regulación del equilibrio energético (173,174). *Sun et al.* confirmaron el papel de ORM como una molécula de retroalimentación negativa en la homeostasis energética y un objetivo novedoso para el manejo de la obesidad y los trastornos metabólicos relacionados (175). En este escenario, ORM2 podría adquirir un valor más importante como biomarcador mecanicista, ya que las alteraciones en las vías metabólicas y la producción de energía son características bien documentadas del fenotipo metabólico de la OA (72,176,177).

Aunque el valor de la información diagnóstica y pronóstica que proporciona ORM2 podría ser limitado, esta proteína mostró claramente su especificidad para predecir la respuesta farmacológica al tratamiento con CS+GH, especialmente cuando se combina con otras variables clínicas y analíticas (Tabla 18). Entre las siete variables que se incluyeron en nuestro modelo predictivo, algunas parecen especialmente relevantes para predecir la respuesta CS+GH en pacientes con OA de rodilla. Los pacientes con una condición previa de trastorno metabólico responden mejor a la farmacoterapia (OR=3,317), siendo la dislipemia la condición más frecuente entre el subgrupo de respuesta OARSI (67%). Por el contrario, los pacientes con mayor IMC presentan valores más altos de ORM2, de acuerdo con los datos anteriores de *Alfadda et al.* (173) y muestran una peor respuesta al tratamiento con CS+GH (OR=0,911). Nuestros datos también demostraron que los niveles de eosinófilos y hemoglobina en sangre se

correlacionan directamente con la respuesta al tratamiento (OR=1,551 y OR=4,194, respectivamente). En el campo de la OA, a menudo es difícil comprender la importancia potencial de los resultados obtenidos en los análisis de sangre de rutina, incluidos los eosinófilos y hemoglobina, debido principalmente a la variabilidad sustancial entre distintos laboratorios y países. En este contexto, nuestros resultados apoyan los de *Walker et al.* sobre la necesidad de asesorar a los clínicos sobre cuándo monitorear los niveles de hemoglobina del paciente con OA podría ser apropiado (178). Otro punto importante planteado por este estudio se refiere a la presencia de derrame articular al inicio del ensayo. Es probable que los pacientes con OA de rodilla que presentan derrame articular no respondan adecuadamente al tratamiento con CS+GH (OR=0,222). Por el contrario, los valores de la valoración global de la enfermedad por paciente se correlacionan directamente con la respuesta CS+GH en el subgrupo OARSI (OR=1.057).

En este estudio, también evaluamos la capacidad de los criterios de respuesta basados en el índice WOMAC y el índice de respuesta OMERACT-OARSI para clasificar correctamente a los pacientes con OA de rodilla de acuerdo con su perfil de proteínas único al inicio del estudio. Comparamos los resultados de los análisis basados en el índice WOMAC y OMERACT-OARSI para determinar si la aplicación de diferentes criterios influye en la interpretación de los datos. El grupo de trabajo de OARSI propuso que el dolor debería ser la variable de resultado principal en los ensayos de agentes de OA basados en los síntomas (179). Por esta razón, la medida de resultado primaria del ensayo MOVES se definió como la disminución media en la subescala de dolor WOMAC desde el inicio hasta los 6 meses, expresada como 20, 30, 50 y 70% de disminución. En este estudio, también consideramos el conjunto de criterios de respondedores OMERACT-OARSI para evaluar la respuesta de los pacientes con OA de rodilla a las terapias sintomáticas como sugirieron *Pham et al.* (112). Estos últimos criterios se basan en una combinación de cambios porcentuales y absolutos en una o más variables, incluido el dolor, la función física y la evaluación global del paciente. De los 262 pacientes aleatorizados, 188 lograron una respuesta WOMAC20 al final del estudio después de 6 meses de tratamiento con CS+GH. Los niveles de respuesta más altos han sido más difíciles de lograr: 172 lograron WOMAC30, 129 lograron WOMAC50 y 65 lograron la respuesta WOMAC70, respectivamente. Finalmente, 171 de los 262 pacientes con OA

de rodilla aleatorizados lograron una respuesta OMERACT-OARSI después de 6 meses de tratamiento con CS+GH. Se han detectado diferencias estadísticamente significativas a este nivel.

En resumen, nuestro modelo predictivo o 'prescriptivo' proporciona un pronóstico del potencial para que un paciente con OA de rodilla responda, favorable o desfavorablemente, al tratamiento específico objeto de este estudio. Sin duda, el modelo de clasificación descrito en este estudio presenta varias ventajas. El uso de parámetros clínicos y analíticos habitualmente disponibles refuerza la relevancia práctica de nuestros análisis para estratificar a los pacientes con OA de rodilla. La implementación del ensayo ORM2 para la determinación predictiva de biomarcadores de proteínas no debería limitar la aplicabilidad clínica de nuestro modelo de clasificación para el tratamiento de pacientes con KOA. La identificación de subgrupos homogéneos de respondedores y no respondedores a CS+GH, mediante la combinación de información clínica y analítica, podría mejorar la asignación de tratamiento para estos pacientes. Sin embargo, nuestro estudio también presenta algunas limitaciones. Sería deseable la validación cruzada de nuestro modelo de predicción en otra cohorte de pacientes con OA de rodilla tratados con CS+GH. Otro punto crítico para tener en cuenta es que los presentes resultados se han obtenido con CS+GH de calidad farmacéutica. Por lo tanto, nuestros resultados no pueden generalizarse a mezclas de compuestos de menor calidad de diferente fuente y grado de pureza, generalmente presentes en nutracéuticos como los disponibles comercialmente como suplementos dietéticos en el Reino Unido y los Estados Unidos (180), o a los propios componentes individuales. Además, el uso de combinaciones de biomarcadores estructurales y proteicos en la estratificación para la intervención sería de gran impacto para ayudar a la intervención dirigida en OA de rodilla. En este estudio no fue posible abordar este aspecto debido a la brevedad del período de seguimiento y al cuestionable efecto estructural de ambos tratamientos, que son fármacos sintomáticos para la OA.

## **6. CONCLUSIONES**

### **6.1. Objetivo 1: Descripción de fenotipos de pacientes con OA en el estudio EPISER 2016**

La prevalencia global de artrosis en la población  $\geq 40$  años es del 29,35%.

La prevalencia de artrosis de manos y rodillas es más alta que hace 16 años (EPISER2000).

De todas las localizaciones estudiadas, la artrosis de la columna lumbar es la más prevalente.

### **6.2. Objetivo 2: Caracterización del fenotipo axial de pacientes con OA en el estudio EPISER 2016**

La OA Axial No Exclusiva (Fenotipo NEA-OA) fue más frecuente en mujeres, en personas con menor nivel de estudios y en las que vivían en el centro de España (frente a la zona norte o mediterránea).

La OA axial exclusiva (fenotipo EA-OA) aumentó con la obesidad.

La OA lumbar fue más prevalente que la OA cervical, siendo esta diferencia significativamente mayor en adultos de 70 años o más y en sujetos obesos.

### **6.3. Objetivo 3: Descripción de fenotipos de pacientes con OA en la cohorte de PROCOAC**

La mayoría de los pacientes incluidos en la PROCOAC son mujeres con sobrepeso.

No se observan diferencias significativas en cuanto a la articulación afectada en la cohorte PROCOAC.

#### **6.4. Objetivo 4: Descripción del fenotipo de artrosis erosiva de manos en la cohorte PROCOAC**

La proporción de EHOA en pacientes con OA de manos en la PROCOAC fue del 29,16%.

Los pacientes con EHOA son más jóvenes, con un perímetro abdominal más bajo, así como menor presencia de OA de rodilla, cadera y rizartrrosis, pero mayor presencia concurrente de OA inflamatoria, OA nodular y valores de AUSCAN mayores.

#### **6.5. Objetivo 5: Estudio de biomarcadores para predecir la respuesta terapéutica en pacientes con OA de rodilla**

ORM2 combinado con características clínicas es un biomarcador útil para predecir la respuesta al fármaco CS+GH en pacientes con OA de rodilla.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Kraus VB, Blanco FJ, Englund M, Karsdal MA, Lohmander LS. Call for standardized definitions of osteoarthritis and risk stratification for clinical trials and clinical use. *Osteoarthritis Cartilage*. agosto de 2015;23(8):1233-41.
2. Loeser RF, Goldring SR, Scanzello CR, Goldring MB. Osteoarthritis: a disease of the joint as an organ. *Arthritis Rheum*. junio de 2012;64(6):1697-707.
3. Blanco FJ. La artrosis y la aterosclerosis de la articulación. *Reumatol Clínica*. 1 de septiembre de 2018;14(5):251-3.
4. Betts JG, Desaix P, Johnson E, Johnson JE, Korol O, Kruse D, et al. *Anatomy and Physiology 2e* [Internet]. 2nd ed. Houston: Rice University; 2022 [citado 14 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://openstax.org/details/books/anatomy-and-physiology-2e>
5. Mobasheri A, Saarakkala S, Finnilä M, Karsdal MA, Bay-Jensen AC, van Spil WE. Recent advances in understanding the phenotypes of osteoarthritis. *F1000Research*. 12 de diciembre de 2019;8:2091.
6. Cross M, Smith E, Hoy D, Nolte S, Ackerman I, Fransen M, et al. The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis*. julio de 2014;73(7):1323-30.
7. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Lond Engl*. 10 de noviembre de 2018;392(10159):1789-858.
8. Safiri S, Kolahi AA, Smith E, Hill C, Bettampadi D, Mansournia MA, et al. Global, regional and national burden of osteoarthritis 1990-2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. *Ann Rheum Dis*. junio de 2020;79(6):819-28.
9. Gellhorn AC. Cervical facet-mediated pain. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. agosto de 2011;22(3):447-58, viii.
10. Kalichman L, Li L, Kim DH, Guermazi A, Berkin V, O'Donnell CJ, et al. Facet joint osteoarthritis and low back pain in the community-based population. *Spine*. 1 de noviembre de 2008;33(23):2560-5.
11. Deyo RA, Weinstein JN. Low back pain. *N Engl J Med*. 1 de febrero de 2001;344(5):363-70.
12. May S. Self-management of chronic low back pain and osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. abril de 2010;6(4):199-209.
13. Balagué F, Mannion AF, Pellisé F, Cedraschi C. Non-specific low back pain. *The Lancet*. 4 de febrero de 2012;379(9814):482-91.

14. Loza E, Lopez-Gomez JM, Abasolo L, Maese J, Carmona L, Batlle-Gualda E, et al. Economic burden of knee and hip osteoarthritis in Spain. *Arthritis Rheum*. 15 de febrero de 2009;61(2):158-65.
15. Le Pen C, Reygobellet C, Gérentes I. Financial cost of osteoarthritis in France. The «COART» France study. *Joint Bone Spine*. diciembre de 2005;72(6):567-70.
16. Gupta S, Hawker GA, Laporte A, Croxford R, Coyte PC. The economic burden of disabling hip and knee osteoarthritis (OA) from the perspective of individuals living with this condition. *Rheumatol Oxf Engl*. diciembre de 2005;44(12):1531-7.
17. Prieto-Alhambra D, Judge A, Javaid MK, Cooper C, Diez-Perez A, Arden NK. Incidence and risk factors for clinically diagnosed knee, hip and hand osteoarthritis: influences of age, gender and osteoarthritis affecting other joints. *Ann Rheum Dis*. septiembre de 2014;73(9):1659-64.
18. Turkiewicz A, Petersson IF, Björk J, Hawker G, Dahlberg LE, Lohmander LS, et al. Current and future impact of osteoarthritis on health care: a population-based study with projections to year 2032. *Osteoarthritis Cartilage*. noviembre de 2014;22(11):1826-32.
19. Lawrence JS, Bremner JM, Bier F. Osteo-arthrosis. Prevalence in the population and relationship between symptoms and x-ray changes. *Ann Rheum Dis*. enero de 1966;25(1):1-24.
20. Pereira D, Peleteiro B, Araújo J, Branco J, Santos RA, Ramos E. The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage*. noviembre de 2011;19(11):1270-85.
21. Salaffi F, Carotti M, Stancati A, Grassi W. Health-related quality of life in older adults with symptomatic hip and knee osteoarthritis: a comparison with matched healthy controls. *Aging Clin Exp Res*. agosto de 2005;17(4):255-63.
22. Oka H, Akune T, Muraki S, En-yo Y, Yoshida M, Saika A, et al. Association of low dietary vitamin K intake with radiographic knee osteoarthritis in the Japanese elderly population: dietary survey in a population-based cohort of the ROAD study. *J Orthop Sci Off J Jpn Orthop Assoc*. noviembre de 2009;14(6):687-92.
23. Cvijetić S, Campbell L, Cooper C, Kirwan J, Potocki K. Radiographic osteoarthritis in the elderly population of Zagreb: distribution, correlates, and the pattern of joint involvement. *Croat Med J*. marzo de 2000;41(1):58-63.
24. M G, Kb H, B N, Fa D, Tk K. Prevalence and burden of osteoarthritis: results from a population survey in Norway. *J Rheumatol [Internet]*. abril de 2008 [citado 14 de junio de 2022];35(4). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18278832/>
25. Tukker A, Visscher TLS, Picavet HSJ. Overweight and health problems of the lower extremities: osteoarthritis, pain and disability. *Public Health Nutr*. marzo de 2009;12(3):359-68.
26. Andrianakos AA, Kontelis LK, Karamitsos DG, Aslanidis SI, Georgountzos AI, Kaziolas GO, et al. Prevalence of symptomatic knee, hand, and hip osteoarthritis in Greece. The ESORDIG study. *J Rheumatol*. 2006;33(12):2507-13.
27. Kim I, Kim HA, Seo YI, Song YW, Jeong JY, Kim DH. The prevalence of knee osteoarthritis in elderly community residents in Korea. *J Korean Med Sci*. febrero de 2010;25(2):293-8.

28. Inoue K, Wicart P, Kawasaki T, Huang J, Ushiyama T, Hukuda S, et al. Prevalence of hip osteoarthritis and acetabular dysplasia in french and japanese adults. *Rheumatol Oxf Engl*. julio de 2000;39(7):745-8.
29. Mc N, L X, Y Z, Ly L, W Y, Ne L, et al. Very low prevalence of hip osteoarthritis among Chinese elderly in Beijing, China, compared with whites in the United States: the Beijing osteoarthritis study. *Arthritis Rheum* [Internet]. julio de 2002 [citado 14 de junio de 2022];46(7). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12124860/>
30. Ding C, Cicuttini F, Boon C, Boon P, Srikanth V, Cooley H, et al. Knee and hip radiographic osteoarthritis predict total hip bone loss in older adults: a prospective study. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. abril de 2010;25(4):858-65.
31. Roux CH, Saraux A, Mazieres B, Pouchot J, Morvan J, Fautrel B, et al. Screening for hip and knee osteoarthritis in the general population: predictive value of a questionnaire and prevalence estimates. *Ann Rheum Dis*. 1 de octubre de 2008;67(10):1406-11.
32. Quintana JM, Arostegui I, Escobar A, Azkarate J, Goenaga JI, Lafuente I. Prevalence of knee and hip osteoarthritis and the appropriateness of joint replacement in an older population. *Arch Intern Med*. 28 de julio de 2008;168(14):1576-84.
33. Picavet HSJ, Hazes JMW. Prevalence of self reported musculoskeletal diseases is high. *Ann Rheum Dis*. julio de 2003;62(7):644-50.
34. Grotle M, Hagen KB, Natvig B, Dahl FA, Kvien TK. Prevalence and burden of osteoarthritis: results from a population survey in Norway. *J Rheumatol*. abril de 2008;35(4):677-84.
35. Sowers M, Lachance L, Hochberg M, Jamadar D. Radiographically defined osteoarthritis of the hand and knee in young and middle-aged African American and Caucasian women. *Osteoarthritis Cartilage*. marzo de 2000;8(2):69-77.
36. D C, G F, I F, J R, A L, B H, et al. Clinical, radiologic, demographic, and occupational aspects of hand osteoarthritis in the elderly. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. abril de 2001 [citado 14 de junio de 2022];30(5). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11303305/>
37. Zhang Y, Xu L, Nevitt MC, Niu J, Goggins JP, Aliabadi P, et al. Lower prevalence of hand osteoarthritis among Chinese subjects in Beijing compared with white subjects in the United States: the Beijing Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheum*. abril de 2003;48(4):1034-40.
38. Carmona L, Ballina J, Gabriel R, Laffon A, EPISER Study Group. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: results from a national survey. *Ann Rheum Dis*. noviembre de 2001;60(11):1040-5.
39. Cho HJ, Morey V, Kang JY, Kim KW, Kim TK. Prevalence and Risk Factors of Spine, Shoulder, Hand, Hip, and Knee Osteoarthritis in Community-dwelling Koreans Older Than Age 65 Years. *Clin Orthop Relat Res*. octubre de 2015;473(10):3307-14.
40. Tian W, Lv Y, Liu Y, Xiao B, Han X. The High Prevalence of Symptomatic Degenerative Lumbar Osteoarthritis in Chinese Adults. *Spine*. 15 de julio de 2014;39(16):1301-10.

41. Park JH, Hong JY, Han K, Suh SW, Park SY, Yang JH, et al. Prevalence of symptomatic hip, knee, and spine osteoarthritis nationwide health survey analysis of an elderly Korean population: Medicine (Baltimore). marzo de 2017;96(12):e6372.
42. Ko S, Vaccaro AR, Lee S, Lee J, Chang H. The prevalence of lumbar spine facet joint osteoarthritis and its association with low back pain in selected Korean populations. Clin Orthop Surg. diciembre de 2014;6(4):385-91.
43. Muraki S, Oka H, Akune T, Mabuchi A, En-Yo Y, Yoshida M, et al. Prevalence of radiographic lumbar spondylosis and its association with low back pain in elderly subjects of population-based cohorts: the ROAD study. Ann Rheum Dis. septiembre de 2009;68(9):1401-6.
44. Yoshimura N. [Epidemiology of osteoarthritis in Japan : the ROAD study]. Clin Calcium. junio de 2011;21(6):821-5.
45. Mikkelsen WM, Duff IF, Dodge HJ. Age-sex specific prevalence of radiographic abnormalities of the joints of the hands, wrists and cervical spine of adult residents of the Tecumseh, Michigan, Community Health Study area, 1962–1965. J Chronic Dis. septiembre de 1970;23(3):151-9.
46. Zhang J feng, Song L hua, Wei J ni, Zhang A lian, Dong H yuan, Wen H yan, et al. Prevalence of and risk factors for the occurrence of symptomatic osteoarthritis in rural regions of Shanxi Province, China. Int J Rheum Dis. agosto de 2016;19(8):781-9.
47. Sun X, Zhen X, Hu X, Li Y, Gu S, Gu Y, et al. Osteoarthritis in the Middle-Aged and Elderly in China: Prevalence and Influencing Factors. Int J Environ Res Public Health. 26 de noviembre de 2019;16(23):4701.
48. Zang C hai, Zeng Q yu, Li X feng, Dong H yuan, Zhang A lian, Zhao Q. [A cross-sectional population survey of knee osteoarthritis in Taiyuan region]. Zhonghua Nei Ke Za Zhi. julio de 2006;45(7):533-6.
49. Rong J sheng, Jiang L ying, Tao S qing, Hu F lan, Yuan L li, Li D dan, et al. [A comparative study on the prevalence of osteoarthritis in middle and old-aged people from the urban and the rural area in Heilongjiang province]. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi Zhonghua Liuxingbingxue Zazhi. junio de 2010;31(6):655-8.
50. J. Paulino, A. Pinedo, C. Wong, D. Crespo. Estudio general de la frecuencia de las enfermedades reumáticas en una población determinada con fines epidemiológicos. Rev Esp Reum. 1982;9:1-8.
51. Ballina Garcia FJ, Hernandez Mejía R, Martín Lascuevas P, Fernandez Santana J, Cueto Espinar A. Epidemiology of musculoskeletal complaints and use of health services in Asturias, Spain. Scand J Rheumatol. 1994;23(3):137-41.
52. Estudio Episer. Prevalencia e impacto de las enfermedades reumáticas en la población adulta española. [Internet]. Madrid: Sociedad Española de Reumatología; 2001. Disponible en: [www.ser.es/wp-content/uploads/2018/06/Monografia\\_EPISER.pdf](http://www.ser.es/wp-content/uploads/2018/06/Monografia_EPISER.pdf).
53. Seoane-Mato D, Sánchez-Piedra C, Silva-Fernández L, Sivera F, Blanco FJ, Pérez Ruiz F, et al. Prevalence of rheumatic diseases in adult population in Spain (EPISER 2016 study): Aims and methodology. Reumatol Clin. abril de 2019;15(2):90-6.

54. Indicadores demográficos básicos [Internet]. Madrid: Instituto Nacional de Estadística; 2016. Disponible en: <http://www.ine.es/dynt3/inebase/es/index.htm?padre=1161&dh=1>.
55. Encuesta Nacional de Salud [Internet]. Madrid: Instituto Nacional de Estadística; 2011. Disponible en:  
[http://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/categoria.htm?c=Estadistica\\_P&cid=1254735573175](http://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/categoria.htm?c=Estadistica_P&cid=1254735573175).
56. Encuesta europea de salud en España [Internet]. Madrid: Instituto Nacional de Estadística; 2014. Disponible en:  
[http://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/categoria.htm?c=Estadistica\\_P&cid=1254735573175](http://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/categoria.htm?c=Estadistica_P&cid=1254735573175).
57. Observatorio Español de la Droga y las Toxicomanías. Estadísticas 2015. Alcohol, tabaco y drogas ilegales en España. [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2016. Disponible en:  
<http://www.pnsd.mscbs.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/>.
58. Brandt KD, Dieppe P, Radin EL. Commentary: is it useful to subset «primary» osteoarthritis? A critique based on evidence regarding the etiopathogenesis of osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum*. octubre de 2009;39(2):81-95.
59. Dell'Isola A, Allan R, Smith SL, Marreiros SSP, Steultjens M. Identification of clinical phenotypes in knee osteoarthritis: a systematic review of the literature. *BMC Musculoskelet Disord*. diciembre de 2016;17(1):425.
60. Van Spil WE, Kubassova O, Boesen M, Bay-Jensen AC, Mobasher A. Osteoarthritis phenotypes and novel therapeutic targets. *Biochem Pharmacol*. julio de 2019;165:41-8.
61. Jameson JL, Longo DL. Precision Medicine — Personalized, Problematic, and Promising. *N Engl J Med*. 4 de junio de 2015;372(23):2229-34.
62. Deveza LA, Nelson AE, Loeser RF. Phenotypes of osteoarthritis: current state and future implications. *Clin Exp Rheumatol*. octubre de 2019;37 Suppl 120(5):64-72.
63. Mirza S, Benzo R. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Phenotypes: Implications for Care. *Mayo Clin Proc*. julio de 2017;92(7):1104-12.
64. Samson R, Jaiswal A, Ennezat PV, Cassidy M, Le Jemtel TH. Clinical Phenotypes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc*. 25 de enero de 2016;5(1):e002477.
65. Waks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment: A Review. *JAMA*. 22 de enero de 2019;321(3):288-300.
66. Anderson GP. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet Lond Engl*. 20 de septiembre de 2008;372(9643):1107-19.
67. Mobasher A, van Spil WE, Budd E, Uzieliene I, Bernotiene E, Bay-Jensen AC, et al. Molecular taxonomy of osteoarthritis for patient stratification, disease management and drug development: biochemical markers associated with emerging clinical phenotypes and molecular endotypes. *Curr Opin Rheumatol*. enero de 2019;31(1):80-9.
68. Herrero-Beaumont G, Roman-Blas JA, Bruyère O, Cooper C, Kanis J, Maggi S, et al. Clinical settings in knee osteoarthritis: Pathophysiology guides treatment. *Maturitas*. febrero de 2017;96:54-7.

69. Karsdal MA, Christiansen C, Ladel C, Henriksen K, Kraus VB, Bay-Jensen AC. Osteoarthritis--a case for personalized health care? *Osteoarthritis Cartilage*. enero de 2014;22(1):7-16.
70. Deveza LA, Melo L, Yamato TP, Mills K, Ravi V, Hunter DJ. Knee osteoarthritis phenotypes and their relevance for outcomes: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage*. diciembre de 2017;25(12):1926-41.
71. Lane NE, Brandt K, Hawker G, Peeva E, Schreyer E, Tsuji W, et al. OARSI-FDA initiative: defining the disease state of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. mayo de 2011;19(5):478-82.
72. Dell'Isola A, Steultjens M. Classification of patients with knee osteoarthritis in clinical phenotypes: Data from the osteoarthritis initiative. *PLoS One*. 2018;13(1):e0191045.
73. van Spil WE, Bierma-Zeinstra SMA, Deveza LA, Arden NK, Bay-Jensen AC, Kraus VB, et al. A consensus-based framework for conducting and reporting osteoarthritis phenotype research. *Arthritis Res Ther*. 20 de marzo de 2020;22(1):54.
74. Guérard O, Dufort S, Forget Besnard L, Gougeon A, Carlesso L. Comparing the association of widespread pain, multi-joint pain and low back pain with measures of pain sensitization and function in people with knee osteoarthritis. *Clin Rheumatol*. 1 de marzo de 2020;39(3):873-9.
75. Knoop J, van der Leeden M, Thorstensson CA, Roorda LD, Lems WF, Knol DL, et al. Identification of phenotypes with different clinical outcomes in knee osteoarthritis: data from the Osteoarthritis Initiative. *Arthritis Care Res*. noviembre de 2011;63(11):1535-42.
76. Zhang W, Likhodii S, Zhang Y, Aref-Eshghi E, Harper PE, Randell E, et al. Classification of osteoarthritis phenotypes by metabolomics analysis. *BMJ Open*. 19 de noviembre de 2014;4(11):e006286.
77. Deveza LA, Nelson AE. Fenotipos de la osteoartritis: estado actual e implicaciones futuras. :18.
78. Collins JA, Diekman BO, Loeser RF. Targeting aging for disease modification in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. enero de 2018;30(1):101-7.
79. Jeon OH, Kim C, Laberge RM, Demaria M, Rathod S, Vasserot AP, et al. Local clearance of senescent cells attenuates the development of post-traumatic osteoarthritis and creates a pro-regenerative environment. *Nat Med*. junio de 2017;23(6):775-81.
80. Loeser RF, Olex AL, McNulty MA, Carlson CS, Callahan MF, Ferguson CM, et al. Microarray analysis reveals age-related differences in gene expression during the development of osteoarthritis in mice. *Arthritis Rheum*. marzo de 2012;64(3):705-17.
81. Jeon OH, David N, Campisi J, Elisseff JH. Senescent cells and osteoarthritis: a painful connection. *J Clin Invest*. 2 de abril de 2018;128(4):1229-37.
82. Mobasheri A, Rayman MP, Gualillo O, Sellam J, van der Kraan P, Fearon U. The role of metabolism in the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. mayo de 2017;13(5):302-11.

83. Sniekers YH, Weinans H, Bierma-Zeinstra SM, van Leeuwen JPTM, van Osch GJVM. Animal models for osteoarthritis: the effect of ovariectomy and estrogen treatment - a systematic approach. *Osteoarthritis Cartilage*. mayo de 2008;16(5):533-41.
84. Tanamas SK, Wijethilake P, Wluka AE, Davies-Tuck ML, Urquhart DM, Wang Y, et al. Sex hormones and structural changes in osteoarthritis: a systematic review. *Maturitas*. junio de 2011;69(2):141-56.
85. Hunter DJ, Altman RD, Cicuttini F, Crema MD, Duryea J, Eckstein F, et al. OARSI Clinical Trials Recommendations: Knee imaging in clinical trials in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. mayo de 2015;23(5):698-715.
86. T O, E F, M DC, A D, M C, F S, et al. Ultrasonographic evaluation of joint damage in knee osteoarthritis: feature-specific comparisons with conventional radiography. *Rheumatol Oxf Engl* [Internet]. noviembre de 2016 [citado 15 de junio de 2022];55(11). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27558583/>
87. Mobasheri A, Henrotin Y. Biomarkers of (osteo)arthritis. *Biomark Biochem Indic Expo Response Susceptibility Chem*. 2015;20(8):513-8.
88. Kraus VB, Burnett B, Coindreau J, Cottrell S, Eyre D, Gendreau M, et al. Application of biomarkers in the development of drugs intended for the treatment of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. mayo de 2011;19(5):515-42.
89. Steinberg J, Ritchie GRS, Roumeliotis TI, Jayasuriya RL, Clark MJ, Brooks RA, et al. Integrative epigenomics, transcriptomics and proteomics of patient chondrocytes reveal genes and pathways involved in osteoarthritis. *Sci Rep*. 21 de agosto de 2017;7(1):8935.
90. C S, Ac BJ, T P, M DG, H Q, R BJ, et al. Chondrocyte secretome: a source of novel insights and exploratory biomarkers of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* [Internet]. agosto de 2017 [citado 15 de junio de 2022];25(8). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28232143/>
91. Peter JB, Pearson CM, Marmor L. Erosive osteoarthritis of the hands. *Arthritis Rheum*. junio de 1966;9(3):365-88.
92. Crain DC. Interphalangeal osteoarthritis. *JAMA*. 25 de marzo de 1961;175:1049-53.
93. Kloppenburg M, Kroon FP, Blanco FJ, Doherty M, Dziedzic KS, Greibrokk E, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. enero de 2019;78(1):16-24.
94. Zhang W, Doherty M, Leeb BF, Alekseeva L, Arden NK, Bijlsma JW, et al. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of hand osteoarthritis: report of a task force of ESCISIT. *Ann Rheum Dis*. enero de 2009;68(1):8-17.
95. Ramonda R, Frallonardo P, Musacchio E, Vio S, Punzi L. Joint and bone assessment in hand osteoarthritis. *Clin Rheumatol*. enero de 2014;33(1):11-9.
96. Neuprez A, Bruyère O, Maheu E, Dardenne N, Burlet N, D'Hooghe P, et al. Aesthetic discomfort in hand osteoarthritis: results from the Liège Hand Osteoarthritis Cohort (LIHOC). *Arthritis Res Ther*. 30 de noviembre de 2015;17:346.

97. Haugen IK, Mathiessen A, Slatkowsky-Christensen B, Magnusson K, Bøyesen P, Sesseng S, et al. Synovitis and radiographic progression in non-erosive and erosive hand osteoarthritis: is erosive hand osteoarthritis a separate inflammatory phenotype? *Osteoarthritis Cartilage*. abril de 2016;24(4):647-54.
98. Verbruggen G, Veys EM. Numerical scoring systems for the anatomic evolution of osteoarthritis of the finger joints. *Arthritis Rheum*. febrero de 1996;39(2):308-20.
99. Verbruggen G. Chondroitin sulfate in the management of erosive osteoarthritis of the interphalangeal finger joints. *Adv Pharmacol San Diego Calif*. 2006;53:491-505.
100. Gellhorn AC, Katz JN, Suri P. Osteoarthritis of the spine: the facet joints. *Nat Rev Rheumatol*. abril de 2013;9(4):216-24.
101. Kirkaldy-Willis WH, Farfan HF. Instability of the lumbar spine. *Clin Orthop*. mayo de 1982;(165):110-23.
102. Suri P, Miyakoshi A, Hunter DJ, Jarvik JG, Rainville J, Guermazi A, et al. Does lumbar spinal degeneration begin with the anterior structures? A study of the observed epidemiology in a community-based population. *BMC Musculoskelet Disord*. 13 de septiembre de 2011;12:202.
103. Collins FS, Varmus H. A New Initiative on Precision Medicine. *N Engl J Med*. 26 de febrero de 2015;372(9):793-5.
104. Robinson WH, Lindstrom TM, Cheung RK, Sokolove J. Mechanistic biomarkers for clinical decision making in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. mayo de 2013;9(5):267-76.
105. Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, Lüscher TF, Libby P, Husni ME, et al. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *N Engl J Med*. 29 de diciembre de 2016;375(26):2519-29.
106. Pepine CJ, Gurbel PA. Cardiovascular safety of NSAIDs: Additional insights after PRECISION and point of view. *Clin Cardiol*. diciembre de 2017;40(12):1352-6.
107. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, Klein MA, O'Dell JR, Hooper MM, et al. Glucosamine, Chondroitin Sulfate, and the Two in Combination for Painful Knee Osteoarthritis. *N Engl J Med*. 23 de febrero de 2006;354(8):795-808.
108. Hochberg MC, Martel-Pelletier J, Monfort J, Möller I, Castillo JR, Arden N, et al. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. *Ann Rheum Dis*. enero de 2016;75(1):37-44.
109. Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LW. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol*. diciembre de 1988;15(12):1833-40.
110. Lequesne MG, Mery C, Samson M, Gerard P. Indexes of Severity for Osteoarthritis of the Hip and Knee: *Validation–Value in Comparison with Other Assessment Tests*. *Scand J Rheumatol*. enero de 1987;16(sup65):85-9.

111. Roos EM, Roos HP, Lohmander LS, Ekdahl C, Beynnon BD. Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS)--development of a self-administered outcome measure. *J Orthop Sports Phys Ther.* agosto de 1998;28(2):88-96.
112. Pham T, Van Der Heijde D, Lassere M, Altman RD, Anderson JJ, Bellamy N, et al. Outcome variables for osteoarthritis clinical trials: The OMERACT-OARSI set of responder criteria. *J Rheumatol.* julio de 2003;30(7):1648-54.
113. Pham T, van der Heijde D, Altman RD, Anderson JJ, Bellamy N, Hochberg M, et al. OMERACT-OARSI initiative: Osteoarthritis Research Society International set of responder criteria for osteoarthritis clinical trials revisited. *Osteoarthritis Cartilage.* mayo de 2004;12(5):389-99.
114. Manno RL, Bingham CO, Paternotte S, Gossec L, Halhol H, Giacobelli G, et al. OARSI-OMERACT initiative: defining thresholds for symptomatic severity and structural changes in disease modifying osteoarthritis drug (DMOAD) clinical trials. *Osteoarthritis Cartilage.* febrero de 2012;20(2):93-101.
115. van der Esch M, Knoop J, van der Leeden M, Roorda LD, Lems WF, Knol DL, et al. Clinical phenotypes in patients with knee osteoarthritis: a study in the Amsterdam osteoarthritis cohort. *Osteoarthritis Cartilage.* abril de 2015;23(4):544-9.
116. Driban JB, Sitler MR, Barbe MF, Balasubramanian E. Is osteoarthritis a heterogeneous disease that can be stratified into subsets? *Clin Rheumatol.* febrero de 2010;29(2):123-31.
117. Felson DT. Identifying different osteoarthritis phenotypes through epidemiology. *Osteoarthritis Cartilage.* 1 de mayo de 2010;18(5):601-4.
118. Kraus VB. Biomarkers as drug development tools: discovery, validation, qualification and use. *Nat Rev Rheumatol.* junio de 2018;14(6):354-62.
119. Ruiz-Romero C, Blanco FJ. Proteomics role in the search for improved diagnosis, prognosis and treatment of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* abril de 2010;18(4):500-9.
120. Wesseling J, Dekker J, van den Berg WB, Bierma-Zeinstra SMA, Boers M, Cats HA, et al. CHECK (Cohort Hip and Cohort Knee): similarities and differences with the Osteoarthritis Initiative. *Ann Rheum Dis.* septiembre de 2009;68(9):1413-9.
121. Altman R, Alarcón G, Appelrouth D, Bloch D, Borenstein D, Brandt K, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hand. *Arthritis Rheum.* noviembre de 1990;33(11):1601-10.
122. Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum.* agosto de 1986;29(8):1039-49.
123. Altman R, Alarcón G, Appelrouth D, Bloch D, Borenstein D, Brandt K, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum.* mayo de 1991;34(5):505-14.
124. Seoane-Mato D, Sánchez-Piedra C, Silva-Fernández L, Sivera F, Blanco FJ, Pérez Ruiz F, et al. Prevalence of Rheumatic Diseases in Adult Population in Spain (EPISER 2016 Study): Aims and Methodology. *Reumatol Clínica Engl Ed.* 1 de marzo de 2019;15(2):90-6.

125. Seoane-Mato D, Dubois CM, Martínez MJM, Díaz-González F, Bustabad S. EPISER 2016 STUDY. DESCRIPTIVE ANALYSIS OF FIELDWORK AND CHARACTERISTICS OF THE. :35.
126. Psychometric evaluation of osteoarthritis questionnaires: A systematic review of the literature - Veenhof - 2006 - Arthritis Care & Research - Wiley Online Library [Internet]. [citado 21 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://onlinelibrary-wiley-com.mergullador.sergas.es/doi/10.1002/art.22001>
127. Arreguín Reyes R, López López CO, Álvarez Hernández E, Medrano Ramírez G, Montes Castillo MD la L, Vázquez-Mellado J. Evaluación de la función de la mano en las enfermedades reumáticas. Validación y utilidad de los cuestionarios AUSCAN, m-SACRAH, DASH y Cochin en Español. *Reumatol Clínica*. 1 de septiembre de 2012;8(5):250-4.
128. Allen KD, DeVellis RF, Renner JB, Kraus VB, Jordan JM. Validity and factor structure of the AUSCAN Osteoarthritis Hand Index in a community-based sample. *Osteoarthritis Cartilage*. julio de 2007;15(7):830-6.
129. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteo-arthrosis. *Ann Rheum Dis*. diciembre de 1957;16(4):494-502.
130. Verbruggen G, Wittoek R, Vander Cruyssen B, Elewaut D. Morbid anatomy of «erosive osteoarthritis» of the interphalangeal finger joints: an optimised scoring system to monitor disease progression in affected joints. *Ann Rheum Dis*. mayo de 2010;69(5):862-7.
131. Oreiro-Villar N, Raga AC, Rego-Pérez I, Pértega S, Silva-Díaz M, Freire M, et al. PROCOAC (PROspective COhort of A Coruña) description: Spanish prospective cohort to study osteoarthritis. *Reumatol Clin*. febrero de 2022;18(2):100-4.
132. Rosas Guzmán J, González Chávez A, Aschner P, Bastarrachea R. Consenso latinoamericano de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD): Epidemiología, diagnóstico, control, prevención y tratamiento del síndrome metabólico en adultos. *Rev ALAD*. 2010;18(1):25-42.
133. Vizcaíno JA, Csordas A, Del-Toro N, Dianas JA, Griss J, Lavidas I, et al. 2016 update of the PRIDE database and its related tools. *Nucleic Acids Res*. 15 de diciembre de 2016;44(22):11033.
134. Felson DT. The course of osteoarthritis and factors that affect it. *Rheum Dis Clin North Am*. agosto de 1993;19(3):607-15.
135. Allen KD, Golightly YM. State of the evidence. *Curr Opin Rheumatol*. mayo de 2015;27(3):276-83.
136. Toivanen AT, Heliövaara M, Impivaara O, Arokoski JPA, Knekt P, Lauren H, et al. Obesity, physically demanding work and traumatic knee injury are major risk factors for knee osteoarthritis—a population-based study with a follow-up of 22 years. *Rheumatology*. 1 de febrero de 2010;49(2):308-14.
137. Blagojevic M, Jinks C, Jeffery A, Jordan KP. Risk factors for onset of osteoarthritis of the knee in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. enero de 2010;18(1):24-33.

138. Yusuf E, Nelissen RG, Ioan-Facsinay A, Stojanovic-Susulic V, DeGroot J, van Osch G, et al. Association between weight or body mass index and hand osteoarthritis: a systematic review. *Ann Rheum Dis.* 1 de abril de 2010;69(4):761-5.
139. Johnson VL, Hunter DJ. The epidemiology of osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* febrero de 2014;28(1):5-15.
140. Kong L, Wang L, Meng F, Cao J, Shen Y. Association between smoking and risk of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2017;25(6):809-16.
141. Cleveland RJ, Schwartz TA, Prizer LP, Randolph R, Schoster B, Renner JB, et al. Associations of educational attainment, occupation, and community poverty with hip osteoarthritis. *Arthritis Care Res.* junio de 2013;65(6):954-61.
142. Kumar P, Alok R, Das SK, Srivastava R, Agarwal GG. Distribution of rheumatological diseases in rural and urban areas: An adapted COPCORD Stage I Phase III survey of Lucknow district in north India. *Int J Rheum Dis.* noviembre de 2018;21(11):1894-9.
143. Fernández-López C, Laffon A, Blanco F, Carmona L. Prevalence, risk factors, and impact of knee pain suggesting osteoarthritis in Spain. *Clin Exp Rheumatol.* 1 de marzo de 2008;26:324-32.
144. Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, Deyo RA, Felson DT, Giannini EH, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum.* mayo de 1998;41(5):778-99.
145. Plotnikoff R, Karunamuni N, Lytvyak E, Penfold C, Schopflocher D, Imayama I, et al. Osteoarthritis prevalence and modifiable factors: a population study. *BMC Public Health.* 30 de noviembre de 2015;15:1195.
146. Master DL, Eubanks JD, Ahn NU. Prevalence of Concurrent Lumbar and Cervical Arthrosis: An Anatomic Study of Cadaveric Specimens. *Spine.* abril de 2009;34(8):E272-5.
147. Muraki S, Akune T, Oka H, Mabuchi A, En-Yo Y, Yoshida M, et al. Association of occupational activity with radiographic knee osteoarthritis and lumbar spondylosis in elderly patients of population-based cohorts: A large-scale population-based study. *Arthritis Rheum.* 15 de junio de 2009;61(6):779-86.
148. Hassett G, Hart DJ, Manek NJ, Doyle DV, Spector TD. Risk factors for progression of lumbar spine disc degeneration: The Chingford Study. *Arthritis Rheum.* noviembre de 2003;48(11):3112-7.
149. Kwok WY, Vliet Vlieland TPM, Rosendaal FR, Huizinga TWJ, Kloppenburg M. Limitations in daily activities are the major determinant of reduced health-related quality of life in patients with hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* febrero de 2011;70(2):334-6.
150. Vlychou M, Koutroumpas A, Alexiou I, Fezoulidis I, Sakkas LI. High-resolution ultrasonography and 3.0 T magnetic resonance imaging in erosive and nodal hand osteoarthritis: high frequency of erosions in nodal osteoarthritis. *Clin Rheumatol.* junio de 2013;32(6):755-62.

151. Bijsterbosch J, Watt I, Meulenbelt I, Rosendaal FR, Huizinga TWJ, Kloppenburg M. Clinical burden of erosive hand osteoarthritis and its relationship to nodes. *Ann Rheum Dis.* octubre de 2010;69(10):1784-8.
152. Marshall M, Nicholls E, Kwok WY, Peat G, Kloppenburg M, van der Windt D, et al. Erosive osteoarthritis: a more severe form of radiographic hand osteoarthritis rather than a distinct entity? *Ann Rheum Dis.* enero de 2015;74(1):136-41.
153. Sanchez-Santos MT, Judge A, Gulati M, Spector TD, Hart DJ, Newton JL, et al. Association of metabolic syndrome with knee and hand osteoarthritis: A community-based study of women. *Semin Arthritis Rheum.* abril de 2019;48(5):791-8.
154. Marshall M, Peat G, Nicholls E, Myers HL, Mamas MA, van der Windt DA. Metabolic risk factors and the incidence and progression of radiographic hand osteoarthritis: a population-based cohort study. *Scand J Rheumatol.* enero de 2019;48(1):52-63.
155. Strand MP, Neogi T, Niu J, Felson DT, Haugen IK. Association Between Metabolic Syndrome and Radiographic Hand Osteoarthritis: Data From a Community-Based Longitudinal Cohort Study. *Arthritis Care Res.* marzo de 2018;70(3):469-74.
156. Addimanda O, Mancarella L, Dolzani P, Ramonda R, Fioravanti A, Brusi V, et al. Clinical associations in patients with hand osteoarthritis. *Scand J Rheumatol.* agosto de 2012;41(4):310-3.
157. Cicuttini FM, Baker J, Hart DJ, Spector TD. Relation between Heberden's nodes and distal interphalangeal joint osteophytes and their role as markers of generalised disease. *Ann Rheum Dis.* abril de 1998;57(4):246-8.
158. Haugen IK, Felson DT, Englund M, Wang K, Aliabadi P, Guermazi A, et al. The association between erosive hand osteoarthritis and subchondral bone attrition of the knee: the Framingham Osteoarthritis Study. *Ann Rheum Dis.* octubre de 2012;71(10):1698-701.
159. Dahaghin S, Bierma-Zeinstra SMA, Reijman M, Pols H a. P, Hazes JMW, Koes BW. Does hand osteoarthritis predict future hip or knee osteoarthritis? *Arthritis Rheum.* noviembre de 2005;52(11):3520-7.
160. Marshall M, Peat G, Nicholls E, van der Windt D, Myers H, Dziedzic K. Subsets of symptomatic hand osteoarthritis in community-dwelling older adults in the United Kingdom: prevalence, inter-relationships, risk factor profiles and clinical characteristics at baseline and 3-years. *Osteoarthritis Cartilage.* noviembre de 2013;21(11):1674-84.
161. Bijlsma JW, Berenbaum F, Lafeber FP. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *The Lancet.* 18 de junio de 2011;377(9783):2115-26.
162. Bauer DC, Hunter DJ, Abramson SB, Attur M, Corr M, Felson D, et al. Classification of osteoarthritis biomarkers: a proposed approach. *Osteoarthritis Cartilage.* agosto de 2006;14(8):723-7.
163. Lourido L, Calamia V, Mateos J, Fernández-Puente P, Fernández-Tajes J, Blanco FJ, et al. Quantitative proteomic profiling of human articular cartilage degradation in osteoarthritis. *J Proteome Res.* 5 de diciembre de 2014;13(12):6096-106.

164. Lourido L, Ayoglu B, Fernández-Tajes J, Oreiro N, Henjes F, Hellström C, et al. Discovery of circulating proteins associated to knee radiographic osteoarthritis. *Sci Rep.* 9 de marzo de 2017;7(1):137.
165. Fernández-Puente P, Calamia V, González-Rodríguez L, Lourido L, Camacho-Encina M, Oreiro N, et al. Multiplexed mass spectrometry monitoring of biomarker candidates for osteoarthritis. *J Proteomics.* 30 de enero de 2017;152:216-25.
166. Bay-Jensen AC, Thudium CS, Mobasheri A. Development and use of biochemical markers in osteoarthritis: current update. *Curr Opin Rheumatol.* enero de 2018;30(1):121-8.
167. Bonnet CS, Walsh DA. Osteoarthritis, angiogenesis and inflammation. *Rheumatol Oxf Engl.* enero de 2005;44(1):7-16.
168. Luo Z, Lei H, Sun Y, Liu X, Su DF. Orosomucoid, an acute response protein with multiple modulating activities. *J Physiol Biochem.* junio de 2015;71(2):329-40.
169. Huang Z, Ung T. Effect of alpha-1-acid glycoprotein binding on pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Curr Drug Metab.* febrero de 2013;14(2):226-38.
170. Park YJ, Yoo SA, Hwang D, Cho CS, Kim WU. Identification of novel urinary biomarkers for assessing disease activity and prognosis of rheumatoid arthritis. *Exp Mol Med.* 26 de febrero de 2016;48:e211.
171. du Souich P, García AG, Vergés J, Montell E. Immunomodulatory and anti-inflammatory effects of chondroitin sulphate. *J Cell Mol Med.* agosto de 2009;13(8A):1451-63.
172. Lee YS, Choi JW, Hwang I, Lee JW, Lee JH, Kim AY, et al. Adipocytokine orosomucoid integrates inflammatory and metabolic signals to preserve energy homeostasis by resolving immoderate inflammation. *J Biol Chem.* 16 de julio de 2010;285(29):22174-85.
173. Aa A, S F, Ma C, My AN, R E, Cd M, et al. Orosomucoid serum concentrations and fat depot-specific mRNA and protein expression in humans. *Mol Cells [Internet].* enero de 2012 [citado 10 de junio de 2022];33(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22134720/>
174. Gomes MB, Piccirillo LJ, Nogueira VG, Matos HJ. Acute-phase proteins among patients with type 1 diabetes. *Diabetes Metab.* septiembre de 2003;29(4 Pt 1):405-11.
175. Sun Y, Yang Y, Qin Z, Cai J, Guo X, Tang Y, et al. The Acute-Phase Protein Orosomucoid Regulates Food Intake and Energy Homeostasis via Leptin Receptor Signaling Pathway. *Diabetes.* junio de 2016;65(6):1630-41.
176. Blanco FJ, Ruiz-Romero C. Osteoarthritis: Metabolomic characterization of metabolic phenotypes in OA. *Nat Rev Rheumatol.* 7 de febrero de 2012;8(3):130-2.
177. Blanco FJ. Osteoarthritis: something is moving. *Reumatol Clin.* febrero de 2014;10(1):4-5.
178. Walker C, Faustino A, Lanás A. Monitoring complete blood counts and haemoglobin levels in osteoarthritis patients: results from a European survey investigating primary care physician behaviours and understanding. *Open Rheumatol J.* 2014;8:110-5.

179. Hochberg MC, Altman RD, Brandt KD, Moskowitz RW. Design and conduct of clinical trials in osteoarthritis: preliminary recommendations from a task force of the Osteoarthritis Research Society. *J Rheumatol.* abril de 1997;24(4):792-4.

180. Calamia V, Fernández-Puente P, Mateos J, Lourido L, Rocha B, Montell E, et al. Pharmacoproteomic study of three different chondroitin sulfate compounds on intracellular and extracellular human chondrocyte proteomes. *Mol Cell Proteomics MCP.* junio de 2012;11(6):M111.013417.

## 8. ANEXOS

### 8.1. Cuestionarios realizados por el centro de llamadas para el cribado por síntomas:

#### A) De artrosis de columna cervical:

1. ¿Tiene o ha tenido dolor de cuello/cervicales (*dolor en la nuca, en la parte de atrás del cuello*) sin que haya sido por una caída / golpe o sobresfuerzo?

1. Sí 0. No

*Si respuesta afirmativa, continuar preguntando:*

2. ¿Ha durado ese dolor 3 o más meses seguidos, aunque el dolor no sea fijo / tenga altibajos?

1. Sí 0. No

*Si respuesta afirmativa, continuar preguntando:*

3. ¿Empeora al mover el cuello o girar la cabeza?

1. Sí 0. No

Estas preguntas de cribado sólo se realizaron a los sujetos  $\geq 40$  años. Se consideró positivo si el individuo contestaba afirmativamente a las 3 preguntas.

#### B) De artrosis de columna lumbar:

1. ¿Tiene o ha tenido dolor de la parte baja de la espalda/cintura/espalda a la altura de los riñones/lumbares (*es el dolor de lumbago o lumbalgia*) sin que haya sido por una caída / golpe o sobresfuerzo?

1. Sí 0. No

*Si respuesta afirmativa, continuar preguntando:*

2. ¿Ha durado ese dolor 3 o más meses seguidos, aunque el dolor no sea fijo / tenga altibajos?

1. Sí 0. No

*Si respuesta afirmativa, continuar preguntando:*

3. ¿Empeora al coger peso o hacer esfuerzos?

1. Sí 0. No

Se consideró positivo si un individuo  $\geq 40$  años contestaba afirmativamente a las 3 preguntas.

B) De artrosis periférica:

1. ¿Tiene o ha tenido dolor en alguna articulación sin que haya sido por una caída / golpe o un sobreesfuerzo? 1. Sí 0. No

*Si la respuesta a la primera pregunta es afirmativa, continuar preguntando:*

2. ¿Durante más de 4 semanas seguidas? 1. Sí 0. No

*Si la respuesta a la segunda pregunta es afirmativa, continuar preguntando:*

3. ¿Alguna vez ha tenido inflamación o hinchazón de alguna de esas articulaciones con dolor durante más de 4 semanas seguidas? 1. Sí 0. No

4. Sin que haya sido por una caída/golpe o un sobreesfuerzo, ¿en cuál/es de las siguientes articulaciones ha tenido ese dolor durante más de 4 semanas seguidas?

- a. Localización del dolor en manos  Sí  No
- b. Lateralidad manos  Derecha  Izquierda  Ambas
- c. Localización del dolor en caderas/ingles  Sí  No
- d. Lateralidad caderas  Derecha  Izquierda  Ambas
- e. Localización del dolor en rodillas  Sí  No
- f. Lateralidad rodillas  Derecha  Izquierda  Ambas
- g. Localización del dolor en tobillos  Sí  No
- h. Lateralidad tobillos  Derecha  Izquierda  Ambas
- i. Localización del dolor en pies  Sí  No
- j. Lateralidad pies  Derecha  Izquierda  Ambas

5. El dolor de cadera/ingle:

- a. ¿Empeora con el esfuerzo, al caminar o al subir/bajar escaleras? 1. Sí 0. No
- b. ¿Mejora con la actividad física/el ejercicio (*tiene el dolor pero después de que está un rato moviéndose, se le alivia*)? 1. Sí 0. No
- c. ¿Mejora con el reposo? 1. Sí 0. No

6. El dolor de rodilla:

- a. ¿Empeora con el esfuerzo, al caminar o al subir/bajar escaleras? 1. Sí 0. No

b. ¿Mejora con la actividad física/el ejercicio (*tiene el dolor pero después de que está un rato moviéndose, se le alivia*)? 1. Sí 0. No

c. ¿Mejora con el reposo (*se encuentra mejor cuando está sentado o acostado*)? 1. Sí 0. No

7. El dolor de mano:

a. ¿Empeora al usar las manos/mover los dedos? 1. Sí 0. No

b. ¿Mejora al usar las manos/mover los dedos (*el dolor mejora después de un rato moviendo las manos*)? 1. Sí 0. No

c. ¿Mejora con el reposo (*mejora cuando tiene las manos quietas, sin hacer esfuerzos*)? 1. Sí 0. No

8. ¿Le ocurre que por la mañana no puede mover la zona afectada o la encuentra rígida? (*es decir, cuando se levanta por la mañana siente rigidez y le cuesta mover las articulaciones. Le cuesta caminar durante un rato si el dolor es en caderas, rodillas o pies, y si es en las manos, le cuesta cerrarlas al levantarse*)

1. Sí 0. No

*Si la respuesta a la pregunta 8 es afirmativa, continuar preguntando:*

9. ¿Durante más de media hora? 1. Sí 0. No

Se consideró positivo si un sujeto  $\geq 40$  años refería tener o haber tenido dolor en alguna de las 3 localizaciones, no debido a traumatismo o sobreesfuerzo, de más de 4 semanas de duración, y que empeoraba con la actividad de la articulación afectada (respuesta afirmativa a la pregunta 5a, 6a o 7a).

## 8.2. Cuestionario telefónico para estudio de la sospecha por parte del reumatólogo:

### A) De artrosis de columna cervical:

1. De acuerdo con el cuestionario realizado en (*decir la fecha de la entrevista hecha por el centro de llamadas*), tiene o ha tenido dolor en el cuello (o dolor cervical/de cervicales), sin que haya sido por un golpe/caída o sobreesfuerzo. ¿Es así?

Sí  No

*Si respuesta afirmativa a la pregunta 1, continuar preguntando:*

2. ¿Ha durado ese dolor 3 o más meses seguidos, aunque el dolor no sea fijo / tenga altibajos?  Sí  No

*Si respuesta afirmativa a la pregunta 2, continuar preguntando:*

3. ¿Empeora al mover el cuello o girar la cabeza?  Sí  No

*Si respuesta afirmativa a las preguntas 2 y 3, continuar preguntando:*

4. ¿Le han hecho una radiografía para estudiar ese dolor?  Sí  No

*Si respuesta afirmativa a la pregunta 4, continuar preguntando:*

5. ¿Recuerda el resultado de esa radiografía?

Normal  Con alteraciones  No recuerda

*Teniendo en cuenta las respuestas anteriores:*

6. Resultado del cribado<sup>1</sup>  Positivo  Negativo

7. ¿Mantiene usted la sospecha de artrosis de columna cervical?  Sí  No

8. Motivo de la sospecha negativa (indicar en caso de que se decida no mantener la sospecha cuando el resultado del cribado de acuerdo a los criterios definidos por el comité científico es positivo):

### B) De artrosis de columna lumbar:

1. De acuerdo con el cuestionario realizado en (*decir la fecha de la entrevista hecha por el centro de llamadas*), tiene o ha tenido dolor en la parte baja de la espalda/cintura/espalda a la altura de los riñones/en la zona lumbar/en las lumbares/lumbago o lumbalgia, sin que haya sido por un golpe/caída o sobreesfuerzo. ¿Es así?  Sí  No

*Si respuesta afirmativa a la pregunta 1, continuar preguntando:*

2. ¿Ha durado ese dolor 3 o más meses seguidos, aunque el dolor no sea fijo / tenga altibajos?  Sí  No

*Si respuesta afirmativa a la pregunta 2, continuar preguntando:*

3. ¿Empeora al coger peso o hacer esfuerzos?  Sí  No

*Si respuesta afirmativa a las preguntas 2 y 3, continuar preguntando:*

4. ¿Le han hecho una radiografía para estudiar ese dolor?  Sí  No

*Si respuesta afirmativa a la pregunta 4, continuar preguntando:*

5. ¿Recuerda el resultado de esa radiografía?  
 Normal  Con alteraciones  No recuerda

*Teniendo en cuenta las respuestas anteriores:*

6. Resultado del cribado<sup>1</sup>  Positivo  Negativo
7. ¿Mantiene usted la sospecha de artrosis de columna lumbar?  Sí  No
8. Motivo de la sospecha negativa (indicar en caso de que se decida no mantener la sospecha cuando el resultado del cribado de acuerdo a los criterios definidos por el comité científico es positivo):

#### B) De artrosis periférica:

1. De acuerdo con el cuestionario realizado en (*decir la fecha de la entrevista hecha por el centro de llamadas*), usted tiene o ha tenido dolor en (*decir la localización por el cuestionario del centro de llamadas*), sin que haya recibido golpe/caída o sobreesfuerzo. ¿Es así?  Sí  No

*Si respuesta afirmativa a la pregunta 1, continuar preguntando:*

2. ¿Le ha durado el dolor más de 4 semanas seguidas?  Sí  No

*Si respuesta afirmativa a la pregunta 2, continuar preguntando:*

#### 3. Localización:

- Mano  Sí  No
- Lateralidad  Ambas  Derecha  Izquierda
- Cadera  Sí  No
- Lateralidad  Ambas  Derecha  Izquierda
- Rodilla  Sí  No

Lateralidad  Ambas  Derecha  Izquierda

Tobillo  Sí  No

Lateralidad  Ambas  Derecha  Izquierda

Pie  Sí  No

Lateralidad  Ambas  Derecha  Izquierda

4. ¿Ha tendido inflamación/hinchazón de forma mantenida en (*decir la localización afectada*) más de 4 semanas?  Sí  No

5. El dolor de cadera/ingle, ¿empeora con el esfuerzo, al caminar o subir/bajar escaleras?  Sí  No

o

6. ¿mejora con la actividad física/el ejercicio?  Sí  No

7. ¿Mejora el dolor de cadera/ingle con el reposo?  Sí  No

8. El dolor de rodilla(s), ¿empeora con el esfuerzo, al caminar o subir/bajar escaleras?  Sí  No

o

9. ¿mejora con la actividad física/el ejercicio?  Sí  No

10. ¿Mejora el dolor de rodilla(s) con el reposo?  Sí  No

11. El dolor de tobillo, ¿empeora con el esfuerzo, al caminar o subir/bajar escaleras?  Sí  No

o

12. ¿mejora con la actividad física/el ejercicio?  Sí  No

13. ¿Mejora el dolor de tobillo con el reposo?  Sí  No

14. El dolor de pie, ¿empeora con el esfuerzo, al caminar o subir/bajar escaleras?  Sí  No

o

15. ¿mejora con la actividad física/el ejercicio?  Sí  No

16. ¿Mejora el dolor de pie con el reposo?  Sí  No

17. El dolor de mano(s), ¿empeora al usar las manos/mover los dedos?  Sí  No

o

18. ¿mejora al usar las manos/mover los dedos?  Sí  No

19. ¿Mejora el dolor de mano(s) con el reposo?  Sí  No

20. ¿Le ocurre que por la mañana no puede mover la zona(s) afectada(s) o la(s) encuentra rígida(s)?  Sí  No

*Si respuesta afirmativa a la pregunta 20, preguntar:*

21. ¿Durante más de media hora?  Sí  No

*Si respuesta afirmativa a la pregunta 5, 8 o 17, responder a las preguntas 22 a 27 según corresponda por la localización:*

22. ¿Le han hecho una radiografía para estudiar el dolor de cadera(s)/ingle(s)?

Sí  No

23. ¿Recuerda el resultado?  Normal  Con alteraciones  No recuerda

24. ¿Le han hecho una radiografía para estudiar el dolor de rodilla(s)?

Sí  No

25. ¿Recuerda el resultado?  Normal  Con alteraciones  No recuerda

26. ¿Le han hecho una radiografía para estudiar dolor de mano(s)?  Sí  No

27. ¿Recuerda el resultado?  Normal  Con alteraciones  No recuerda

*Teniendo en cuenta las respuestas anteriores:*

28. Resultado cribado artrosis<sup>1</sup>  Positivo  Negativo

29. ¿Mantiene usted la sospecha de artrosis?  Sí  No

30. Motivo de la sospecha negativa de artrosis (indicar en caso de que se decida no mantener la sospecha cuando el resultado del cribado de acuerdo a los criterios definidos por el comité científico es positivo):

<sup>1</sup> De acuerdo con los criterios definidos por el comité científico: Se mantendrá la sospecha si el individuo refiere dolor de las características descritas y no refiere un resultado normal en la radiografía o no se la han realizado.

### 8.3. Publicaciones:

Reumatol Clin. 2021;17(8):461–470



Original

## Prevalencia de artrosis sintomática en España: Estudio EPISER2016

Francisco J. Blanco<sup>a,b,\*</sup>, Maite Silva-Díaz<sup>a</sup>, Víctor Quevedo Vila<sup>c</sup>, Daniel Seoane-Mato<sup>d</sup>, Fernando Pérez Ruiz<sup>e</sup>, Antonio Juan-Mas<sup>f</sup>, José M. Pego-Reigosa<sup>g</sup>, Javier Narváez<sup>h</sup>, Neus Quilis<sup>i</sup>, Raúl Cortés<sup>j</sup>, Antonio Romero Pérez<sup>k</sup>, Dolores Fábregas Canales<sup>l</sup>, Teresa Font Gayá<sup>m</sup>, Carolina Bordoy Ferrer<sup>m</sup>, Carlos Sánchez-Piedra<sup>d</sup>, Federico Díaz-González<sup>n,o</sup> y Sagrario Bustabad-Reyes<sup>o</sup>, en representación del Grupo de Trabajo del Proyecto EPISER2016

- <sup>a</sup> Servicio de Reumatología, INIBIC-Hospital Universitario A Coruña, La Coruña, España
- <sup>b</sup> Departamento de Medicina, Universidad de A Coruña, La Coruña, España
- <sup>c</sup> Unidad de Reumatología, Hospital Comarcal Monforte de Lemos, Monforte de Lemos (Lugo), España
- <sup>d</sup> Unidad de Investigación, Sociedad Española de Reumatología, Madrid, España
- <sup>e</sup> Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Cruces, Baracaldo (Vizcaya), España
- <sup>f</sup> Servicio de Reumatología, Hospital Son Llútzter, Palma de Mallorca (Baleares), España
- <sup>g</sup> Servicio de Reumatología, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo; Grupo IRIDIS, Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur (IISGS), Vigo (Pontevedra), España
- <sup>h</sup> Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona), España
- <sup>i</sup> Servicio de Reumatología, Hospital General Universitario de Elda, Elda (Alicante), España
- <sup>j</sup> Unidad de Reumatología, Hospital General de Ontinyent, Ontinyent (Valencia), España
- <sup>k</sup> Sección de Reumatología, Complejo Hospitalario de Jaén, Jaén, España
- <sup>l</sup> Servicio de Reumatología, Hospital de Barbastró, Barbastró (Huesca), España
- <sup>m</sup> Sección de Reumatología, Hospital Comarcal de Inca, Inca (Baleares), España
- <sup>n</sup> Departamento de Medicina Interna, Dermatología y Psiquiatría, Universidad de La Laguna, La Laguna (Santa Cruz de Tenerife), España
- <sup>o</sup> Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Canarias, La Laguna (Santa Cruz de Tenerife), España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

*Historia del artículo:*  
Recibido el 8 de julio de 2019  
Aceptado el 26 de enero de 2020  
On-line el 28 de abril de 2020

*Palabras clave:*  
Artrosis  
Osteoartritis  
EPISER2016  
Artrosis de rodilla  
Artrosis de cadera  
Artrosis de manos

### RESUMEN

**Introducción:** La Sociedad Española de Reumatología elaboró en el año 2000 el estudio EPISER2000 para conocer la prevalencia de la artrosis y otras enfermedades reumáticas en España. Los cambios sociodemográficos y en los hábitos de vida ocurridos en los últimos años en España justifican actualizar los datos de las enfermedades reumáticas (EPISER2016).  
**Objetivo:** Estimar la prevalencia de artrosis sintomática de columna cervical, columna lumbar, cadera, rodilla y mano, en población adulta en España.  
**Material y métodos:** Estudio transversal de base poblacional. Se realizó un muestreo aleatorizado polietápico estratificado y por conglomerados. Los participantes fueron contactados por teléfono para cumplimentar un cuestionario de cribado de artrosis. El reumatólogo confirmaba o descartaba el diagnóstico. Se utilizaron los criterios-clínicos-ACR para diagnosticar artrosis de manos y los criterios clínico-radiológicos-ACR para diagnosticar la artrosis de rodilla y cadera.  
**Resultados:** La prevalencia de artrosis en España en una o más de las localizaciones estudiadas fue de 29,35%. La prevalencia de artrosis-cervical fue del 10,10% y de artrosis-lumbar del 15,52%. Ambas son más frecuentes en mujeres y a mayor edad, así como en personas con niveles de estudios bajos y obesidad. La prevalencia de artrosis de cadera fue del 5,13% y la de artrosis de rodilla del 13,83%; estas se asocian con el sexo femenino, sobrepeso y obesidad, menor frecuencia en nivel de estudios alto y con la edad. La prevalencia de la artrosis de mano fue del 7,73%. Es más frecuente en mujeres, obesas, con bajo nivel de estudios y mayor edad.  
**Conclusiones:** El estudio EPISER2016 es el primero que analiza la prevalencia de artrosis sintomática en 5 localizaciones (columna cervical, lumbar, rodilla, cadera y manos) en España. La artrosis de la columna lumbar es la más prevalente.

© 2020 Publicado por Elsevier España, S.L.U.

\* Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: [fbblabar@sergas.es](mailto:fbblabar@sergas.es) (F.J. Blanco).

<https://doi.org/10.1016/j.reuma.2020.01.008>  
1699-258X/© 2020 Publicado por Elsevier España, S.L.U.

## Prevalence of symptomatic osteoarthritis in Spain: EPISER2016 study

## A B S T R A C T

**Keywords:**  
Arthrosis  
Osteoarthritis  
EPISER2016  
Knee osteoarthritis  
Hip osteoarthritis  
Hands osteoarthritis

**Introduction:** The Spanish Society of Rheumatology carried out the EPISER2000 study in 2000 to determine the prevalence of osteoarthritis and other rheumatic diseases in the Spanish population. Recent sociodemographic changes and lifestyle habits in Spain justified updating the epidemiological data on osteoarthritis and other rheumatic diseases (EPISER2016-study).

**Objective:** To estimate the prevalence of symptomatic osteoarthritis of the cervical spine, lumbar spine, hip, knee and hand in the adult population in Spain.

**Material and methods:** Cross-sectional population-based study. A multistage and stratified random cluster sampling was carried out. The participants were contacted by telephone to complete an osteoarthritis screening questionnaire. A rheumatologist confirmed or discarded the diagnosis. The ACR-clinical-criteria were used to diagnose hand-osteoarthritis and the ACR-clinical-radiological criteria to diagnose knee- and hip-osteoarthritis. To estimate the prevalence and its 95% confidence interval, weights were calculated according to the probability of selection in each of the sampling stages.

**Results:** The prevalence of osteoarthritis in Spain in one or more of the locations studied was 29.35%. The prevalence of cervical-osteoarthritis was 10.10% and of lumbar-osteoarthritis 15.52%. Both are more frequent in women and at older ages, as well as in people with low levels of education and obesity. The prevalence of hip-osteoarthritis was 5.13%, that of knee-osteoarthritis 13.83%, these are associated with female sex, overweight and obesity. The prevalence of hand osteoarthritis was 7.73%. It is more frequent in women, who are obese, with a low educational level and who are older.

**Conclusion:** The EPISER2016 study is the first to analyse the prevalence of symptomatic osteoarthritis in 5 locations (cervical, lumbar, knee, hip and hands) in Spain. Lumbar spine osteoarthritis is the most prevalent.

© 2020 Published by Elsevier España, S.L.U.

## Introducción

La artrosis no puede ser descrita como una única enfermedad, sino como un grupo heterogéneo de enfermedades con manifestaciones clínicas similares con cambios patológicos y radiológicos comunes. Recientemente, el OARSI ha definido la artrosis como un trastorno que afecta a las articulaciones móviles, que se caracteriza por estrés celular y degradación de la matriz extracelular del cartilago y que se inicia con la presencia de micro- y macrolesiones que activan respuestas mal adaptadas de reparación, entre las que se incluyen las vías proinflamatorias de la inmunidad innata. La enfermedad se manifiesta primero como una alteración molecular (metabolismo anormal de los tejidos articulares), a la que siguen alteraciones anatómicas o fisiológicas (caracterizadas por la degradación del cartilago, remodelado óseo, formación de osteofitos, inflamación articular y pérdida de la función articular normal), que pueden culminar en la aparición de la dolencia<sup>1</sup>.

La artrosis está considerada como la enfermedad reumatológica más frecuente; sin embargo, los estudios epidemiológicos muestran en ocasiones resultados diferentes. Estas diferencias en gran medida se deben a la definición de paciente con artrosis. Por este motivo, a la hora de interpretar los datos epidemiológicos es importante conocer si los estudios han definido el caso como artrosis sintomática o radiológica<sup>2</sup>.

En España, se han publicado 3 estudios transversales en los que se ha calculado la prevalencia de la artrosis. El primero, publicado en 1982, se realizó a partir de un estudio del pueblo de Los Cortijos (Ciudad Real). Se evaluó a un total de 827 personas, el 87% de la población seleccionada, mediante historia clínica, exploración física, análisis y estudio radiológico. El 20% de la población tenía más de 60 años de edad. El 26,1% padecía artrosis<sup>3</sup>. El segundo estudio, llevado a cabo en Asturias, se publicó en 1993. Se evaluó a 702 personas mayores de 18 años, el 76% de la población invitada, seleccionadas según un muestreo aleatorizado, estratificado, polietápico y proporcional. Todas las personas fueron entrevistadas por médicos entrenados y se aplicaron criterios validados para establecer los diagnósticos. El 23,8% de la muestra se diagnosticó

de artrosis<sup>4</sup>. El tercer estudio fue el EPISER2000, promovido por la Sociedad Española de Reumatología, con mayores de 20 años y en el que se estimó una prevalencia en España de artrosis sintomática de rodilla del 10,2% y de mano del 6,2%<sup>5,6</sup>. Es de destacar que en el EPISER2000 no se analizó la prevalencia de artrosis axial.

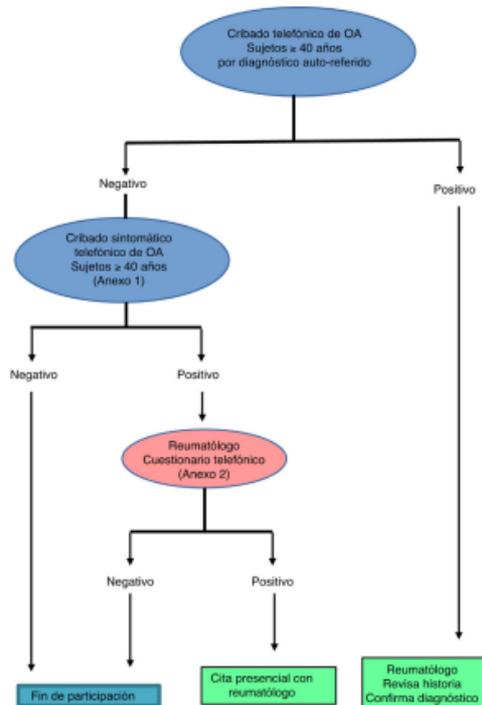
Los cambios sociodemográficos y en hábitos de vida que han tenido lugar en los últimos años en España justifican actualizar los datos epidemiológicos de la artrosis<sup>7</sup>. Los cambios sociodemográficos se resumen en un incremento en la proporción de personas mayores de 64 años y un aumento en el porcentaje de población extranjera, según datos del Instituto Nacional de Estadística<sup>8</sup>. En cuanto a los hábitos de vida, se ha observado un incremento de las cifras de obesidad y sobrepeso, y cambios en el consumo de tabaco<sup>9-11</sup>.

El objetivo principal del estudio EPISER2016, promovido por la Sociedad Española de Reumatología, ha sido estimar la prevalencia en población adulta en España de las principales enfermedades reumáticas, entre ellas la de la artrosis en las localizaciones ya incluidas en el EPISER2000 (cadera, rodilla y mano) y en esta actualización se amplió a la columna cervical y la lumbar. Como objetivo secundario, se ha explorado su asociación con variables sociodemográficas, antropométricas y de hábitos de vida.

## Material y métodos

La metodología y características de la muestra del estudio EPISER2016 han sido descritas previamente<sup>7,12</sup>. De forma resumida, se trata de un estudio transversal de base poblacional. Se realizó un muestreo aleatorizado polietápico estratificado y por conglomerados. Participaron sujetos residentes en 78 municipios de las 17 comunidades autónomas, pertenecientes al área de referencia de 21 hospitales (fig. 1). Dado el tamaño muestral alcanzado y la magnitud limitada de las diferencias con la población general para las características analizadas, se podría considerar que la muestra finalmente incluida en el EPISER2016 es representativa de la población general adulta en España para la estimación de la prevalencia de enfermedades reumáticas. La muestra incluida en el estudio de





**Figura 2.** Flujo del centro de llamadas y del cribado mediante cuestionario telefónico.

#### Definición de caso (para la vía del cribado por síntomas)

El flujo para definir el caso en cada una de las localizaciones fue el siguiente:

##### Artrosis de columna cervical

Ante la ausencia de criterios definidos por una sociedad científica para el diagnóstico de artrosis axial (columna cervical y lumbar), un miembro del comité científico especializado en artrosis (FJB) definió los criterios utilizados en este estudio. Estos fueron aceptados por la investigadora principal y por el resto de los miembros del comité científico.

**Cribado por síntomas:** Se consideró positivo si el individuo había tenido dolor cervical no debido a traumatismo ni sobreesfuerzo, de al menos 3 meses de duración (aunque el dolor tuviese altibajos) y que se agravaba con los movimientos del cuello.

**Mantenimiento de la sospecha:** Se interrogó nuevamente al individuo para confirmar las características del dolor descritas en el apartado de cribado. Si estaban presentes, se le preguntó si le habían realizado estudio radiográfico y el resultado. Se mantuvo la sospecha si el individuo refería dolor de las características descritas con estudio radiológico anormal o sin dicho estudio.

**Confirmación diagnóstica:** Para esta enfermedad no existen unos criterios aprobados por una sociedad o grupo científico. Por ello, se han definido específicamente para este estudio los siguientes criterios:

1. Dolor mecánico cervical de más de 3 meses evolución.

2. Rigidez de menos de 30 min o ausencia de rigidez.
3. Osteofitos vertebrales o disminución de espacio intervertebral con esclerosis de platillos.
4. Esclerosis en articulaciones interapofisarias.

Se confirmaba el diagnóstico si se cumplían los 2 criterios clínicos (1 y 2) y, al menos, uno de los radiológicos (3 y 4).

##### Artrosis de columna lumbar

**Cribado por síntomas:** Se consideró positivo si el individuo había tenido dolor lumbar no debido a traumatismo ni sobreesfuerzo, de al menos 3 meses de duración (aunque el dolor tuviese altibajos) y que se agravaba al coger peso o hacer esfuerzos.

**Mantenimiento de la sospecha:** Se interrogó nuevamente al individuo para confirmar las características del dolor descritas en el apartado de cribado. Si estaban presentes, se le preguntó si le habían realizado estudio radiográfico y su resultado. Se mantuvo la sospecha si el individuo refería dolor de las características descritas y resultado anormal en la radiografía, o sin radiografía.

**Confirmación diagnóstica:** Para esta enfermedad no existen unos criterios aprobados por una sociedad o grupo científico. Por ello, se han definido específicamente para este estudio los siguientes criterios:

1. Dolor mecánico lumbar de más de 3 meses evolución.
2. Rigidez de menos de 30 min o ausencia de rigidez.
3. Osteofitos vertebrales o disminución de espacio intervertebral con esclerosis de platillos.
4. Esclerosis en articulaciones interapofisarias.

Se confirmaba el diagnóstico si se cumplían los 2 criterios clínicos (1 y 2) y, al menos, uno de los radiológicos (3 y 4).

##### Artrosis de cadera

**Cribado por síntomas:** Se consideró positivo si el individuo refería dolor de cadera o ingle no debido a traumatismo ni sobreesfuerzo, de más de 4 semanas de duración, que se agravaba con el esfuerzo, al caminar o al subir o bajar escaleras.

**Mantenimiento de la sospecha:** Se mantuvo la sospecha si el individuo refería dolor de las características descritas y resultado anormal en una radiografía previa, o sin radiografía.

**Confirmación diagnóstica:** Se emplearon los criterios clínico-radiológicos del ACR<sup>13</sup>.

##### Artrosis de rodilla

**Cribado por síntomas:** Se consideró positivo si el individuo refería dolor de rodilla no debido a traumatismo ni sobreesfuerzo, de más de 4 semanas de duración, que empeoraba con el esfuerzo, al caminar o al subir o bajar escaleras.

**Mantenimiento de la sospecha:** Se mantuvo la sospecha si el individuo refería dolor de las características descritas y resultado anormal en una radiografía previa o sin radiografía.

**Confirmación diagnóstica:** Se emplearon los criterios clínico-radiológicos y los criterios clínicos, ambos del ACR<sup>14</sup>. Los criterios clínicos fueron los mismos utilizados en el EPISER2000.

##### Artrosis de manos

**Cribado por síntomas:** Se consideró positivo si el individuo refería dolor de mano no debido a traumatismo ni sobreesfuerzo, de más de 4 semanas de duración, que empeoraba con el uso de las manos o con el movimiento de los dedos.

**Mantenimiento de la sospecha:** Se mantuvo la sospecha si el individuo refería dolor de las características descritas y resultado anormal en una radiografía previa, o sin radiografía.

**Confirmación diagnóstica:** Se emplearon los criterios clínicos del ACR<sup>15</sup>, que fueron utilizados también en el EPISER2000.

#### Análisis estadístico

Para el cálculo de la prevalencia y su intervalo de confianza al 95% se tuvo en cuenta el diseño de la muestra y se calcularon los pesos en función de la probabilidad de selección en cada una de las etapas del muestreo, tomando como referencia la distribución de la población en España según datos del padrón del Instituto Nacional de Estadística. Esta ponderación se hizo considerando la edad, el sexo y el origen geográfico (se definieron 3 zonas: Norte [Galicia + Asturias + Cantabria + País Vasco + Navarra + La Rioja], Mediterráneo e Islas Canarias [Cataluña + Comunidad Valenciana + Islas Baleares + Murcia + Andalucía + Islas Canarias] y Centro [Comunidad de Madrid + Castilla y León + Aragón + Castilla-La Mancha + Extremadura]).

Por último, se diseñaron modelos predictivos para analizar cuáles de las variables sociodemográficas, antropométricas y de hábitos de vida incluidas en el cuestionario telefónico se asociaban con cada una de las enfermedades incluidas en el EPISER2016. Para ello, se calculó primero un análisis bivariante de la asociación de la enfermedad con cada una de las variables y posteriormente se construyeron modelos de regresión logística binaria partiendo de aquellas variables con un valor de  $p < 0,2$  en el análisis bivariante (edad y sexo se incluyeron en el modelo, con independencia del valor de  $p$  en el bivariante). Las asociaciones con  $p < 0,05$  se consideraron estadísticamente significativas. Para las comparaciones entre áreas de España se decidió utilizar el Norte como categoría de referencia, ya que en la mayor parte de los análisis multivariantes de las diferentes localizaciones de artrosis se observó que era la categoría de menor ocurrencia de la enfermedad. En los análisis se empleó el programa estadístico IBM SPSS Statistics v22.

#### Resultados

La prevalencia de artrosis sintomática en España, en una o más de las localizaciones estudiadas (columna cervical, lumbar, cadera, rodilla o mano), fue del 29,35% (IC 95%: 27,77–30,97) y se incrementaba con la edad, alcanzando su valor más alto en los mayores de 80 años (52,6%; IC 95%: 46,97–58,29). Era más frecuente en mujeres, sobre todo a partir de los 60 años (fig. 3).

#### Artrosis de columna cervical

El número de sujetos con cribado positivo para artrosis cervical tras la entrevista inicial fue de 613, de los cuales 28 fueron pérdidas. La prevalencia de artrosis cervical fue de 10,10% (IC 95%: 9,07–11,24). En el 93,33% (322/345) de los casos el diagnóstico era clínico-radiográfico y el 78,26% (270/345) estaban diagnosticados con anterioridad al estudio. El valor predictivo negativo (VPN) del cuestionario completo del centro de llamadas (en su totalidad) para el cribado de artrosis cervical fue del 99,19% (un caso entre 123 sujetos de 40 o más años que fueron seleccionados aleatoriamente entre aquellos participantes que habían obtenido un resultado negativo en el cribado de todas las enfermedades estudiadas en el EPISER2016).

La artrosis cervical se asoció de forma estadísticamente significativa con la edad, el sexo, el nivel de estudios, la obesidad y la zona de España (tabla 1). Fue más frecuente en mujeres, con mayor edad (con el pico de prevalencia entre 60 y 69 años), obesidad y con nivel de estudios básicos. Con relación a la zona de España, en los sujetos del norte la frecuencia de artrosis cervical era menor que en los del área mediterránea (+ Canarias) y del centro de España. El consumo

de tabaco, vivir en un medio rural o urbano y haber nacido en el extranjero no se asociaron con la artrosis cervical.

#### Artrosis de columna lumbar

El número de sujetos con cribado positivo para artrosis lumbar tras la entrevista inicial fue de 777, de los cuales 31 fueron pérdidas. La prevalencia de la artrosis de columna lumbar fue de 15,52% (IC 95%: 14,30–16,83). En el 97,59% (527/540) de los casos el diagnóstico era clínico-radiográfico y el 80,56% (435/540) estaban diagnosticados con anterioridad al EPISER. El VPN del cuestionario completo del centro de llamadas (en su totalidad) para el cribado de artrosis lumbar fue 98,37% (2 casos entre los 123 sujetos de 40 o más años que participaron en el estudio del VPN).

Al igual que en la artrosis de columna cervical, la artrosis de columna lumbar fue más frecuente en mujeres, con mayor edad (pico de prevalencia en  $\geq 80$  años), niveles de estudios bajos y obesidad (la asociación era mayor que en el caso de la artrosis cervical y se observaba asociación también con el sobrepeso) (tabla 2). En relación con el área geográfica, la artrosis lumbar fue más frecuente en el centro de España. El consumo de tabaco, vivir en un medio rural o urbano y haber nacido en el extranjero tampoco se asociaron con la artrosis lumbar.

#### Artrosis de cadera

El número de sujetos con cribado positivo para artrosis de cadera tras la entrevista inicial fue de 396, entre los que hubo 6 pérdidas. La prevalencia de artrosis de cadera fue 5,13% (IC 95%: 4,40–5,99). En el 95,21% (158/166) de los casos el diagnóstico era clínico-radiográfico y el 91,57% (152/166) estaban diagnosticados con anterioridad al EPISER. El VPN del cuestionario completo del centro de llamadas (en su totalidad) para el cribado de artrosis de cadera fue del 100%.

Los factores asociados con la artrosis de cadera fueron el sobrepeso y obesidad, el nivel de estudios y la edad (tabla 3). El pico de prevalencia se observó en sujetos  $\geq 80$  años. El nivel de estudios alto se asoció con menor frecuencia de artrosis de cadera. El sexo mostró una asociación en el límite de la significación estadística, con mayor frecuencia en mujeres. El consumo de tabaco, la zona de España, haber nacido en el extranjero y vivir en medio rural o urbano no mostraron asociación.

#### Artrosis de rodilla

El número de sujetos con cribado positivo para artrosis de rodilla tras la entrevista inicial fue de 649, entre los que hubo 15 pérdidas. La prevalencia de la artrosis de rodilla fue 13,83% (IC 95%: 12,66–15,11). En el 92,48% (418/452) de los casos el diagnóstico era clínico-radiográfico y el 88,27% (399/452) estaban diagnosticados con anterioridad al EPISER. El VPN del cuestionario completo del centro de llamadas (en su totalidad) para el cribado de artrosis de rodilla fue del 95,12% (6/123).

Los factores asociados con la artrosis de rodilla fueron el sexo (mayor frecuencia en mujeres), sobrepeso y obesidad, el nivel de estudios (menor frecuencia en nivel de estudios alto) y la edad (el pico de prevalencia se observó a partir de los 70 años) (tabla 4). La prevalencia en la zona del Mediterráneo (+ Canarias) y la residencia en municipio rural o urbano mostraron una asociación cercana a la significación estadística. No se observó asociación con el consumo de tabaco ni con haber nacido en el extranjero.

#### Artrosis de mano

El número de sujetos con cribado positivo para artrosis de manos tras la entrevista inicial fue de 488, entre los que hubo 12 pérdidas. La prevalencia de la artrosis de manos fue 7,73% (IC 95%: 6,89–8,67).

**Tabla 1**  
Variables asociadas a la presencia de artrosis cervical. Análisis multivariante

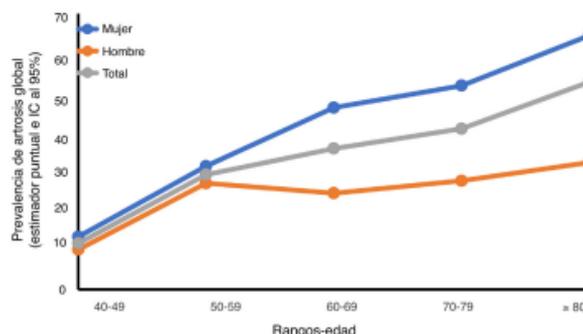
Variables	P	OR	IC 95%	
			Inferior	Superior
<i>Edad</i>				
40-49 <sup>a</sup>				
50-59	<0,001	2,047	1,387	3,022
60-69	<0,001	3,347	2,270	4,934
70-79	<0,001	2,337	1,495	3,654
Mayor o igual que 80	<0,001	2,916	1,751	4,854
<i>Sexo</i>				
Mujer	<0,001	2,241	1,660	3,025
<i>Nivel de estudios</i>				
Nivel básico <sup>a</sup>				
Nivel medio	0,009	0,659	0,481	0,902
Nivel superior	<0,001	0,431	0,304	0,613
<i>IMC</i>				
Peso normal <sup>a</sup>				
Bajo peso	0,840	0,857	0,192	3,821
Sobrepeso	0,208	1,197	0,905	1,584
Obesidad	0,002	1,679	1,209	2,332
<i>Zona de España</i>				
Norte <sup>a</sup>				
Mediterráneo (+ Canarias)	0,013	1,486	1,089	2,029
Centro	0,007	1,565	1,132	2,163
Nacimiento en el extranjero	0,808	0,923	0,483	1,764
<i>Hábito tabáquico</i>				
No fuma ni ha fumado nunca de manera habitual <sup>a</sup>				
No fuma actualmente, pero ha fumado antes	0,169	0,809	0,598	1,094
Sí, fuma a diario	0,344	1,177	0,840	1,650
Sí, fuma, pero no a diario	0,504	0,664	0,200	2,206

<sup>a</sup> Categoría de referencia.

**Tabla 2**  
Variables asociadas a la presencia de artrosis lumbar. Análisis multivariante

Variables	p	OR	IC 95%	
			Inferior	Superior
<i>Edad</i>				
40-49 <sup>a</sup>				
50-59	<0,001	2,000	1,438	2,781
60-69	<0,001	3,228	2,319	4,494
70-79	<0,001	3,200	2,223	4,607
Mayor o igual que 80	<0,001	4,049	2,667	6,148
<i>Sexo</i>				
Mujer	<0,001	2,324	1,816	2,973
<i>Nivel de estudios</i>				
Nivel básico <sup>a</sup>				
Nivel medio	0,071	0,788	0,609	1,020
Nivel superior	<0,001	0,433	0,322	0,583
<i>IMC</i>				
Peso normal <sup>a</sup>				
Bajo peso	0,998	<0,001	<0,001	
Sobrepeso	0,001	1,528	1,201	1,945
Obesidad	<0,001	2,490	1,881	3,295
<i>Zona de España</i>				
Norte <sup>a</sup>				
Mediterráneo (+ Canarias)	0,161	0,832	0,643	1,076
Centro	0,036	1,322	1,019	1,716
<i>Rural/urbano</i>				
Rural	0,149	1,204	0,936	1,550
<i>Hábito tabáquico</i>				
No fuma ni ha fumado nunca de manera habitual <sup>a</sup>				
No fuma actualmente, pero ha fumado antes	0,119	0,820	0,638	1,052
Sí, fuma a diario	0,565	0,914	0,674	1,241
Sí, fuma, pero no a diario	0,832	1,095	0,473	2,534

<sup>a</sup> Categoría de referencia.



	40-49	50-59	60-69	70-79	≥ 80
Mujeres	13.4 (10.8-16.5)	31.3 (27.6-35.3)	46.2 (41.3-51.1)	51.8 (46-57.5)	64.5 (56.9-71.4)
Hombres	10.1 (7.5-13.5)	27.0 (21.3-33.5)	24.5 (19.2-30.7)	27.6 (21.0-36.4)	32.3 (24.2-41.5)
Total	11.7 (9.8-13.9)	29.2 (25.7-32.9)	35.8 (32.1-39.6)	40.8 (36.3-45.5)	52.7 (47.0-58.3)

Figura 3. Prevalencia de la artrosis en mujeres y hombres.

Tabla 3  
Variables asociadas a la presencia de artrosis de cadera. Análisis multivariante

Variables	P	OR	IC 95%	
			Inferior	Superior
<b>Edad</b>				
De 40 a 49 <sup>a</sup>				
De 50 a 59	0,278	1,473	,732	2,966
De 60 a 69	<0,001	3,548	1,878	6,703
De 70 a 79	<0,001	4,374	2,248	8,513
Mayor o igual que 80	<0,001	9,033	4,580	17,816
<b>Sexo</b>				
Mujer	0,057	1,484	0,988	2,229
<b>IMC</b>				
Peso normal <sup>a</sup>				
Bajo peso	0,689	1,529	0,191	12,267
Sobrepeso	0,017	1,668	1,094	2,544
Obesidad	0,006	1,982	1,220	3,218
<b>Nivel de estudios</b>				
Nivel básico <sup>a</sup>				
Nivel medio	0,313	0,793	0,506	1,244
Nivel superior	0,001	0,383	0,216	0,680
<b>Hábito tabáquico</b>				
No fuma ni ha fumado nunca de manera habitual <sup>a</sup>				
No fuma actualmente, pero ha fumado antes	0,471	0,854	0,556	1,311
Sí fuma	0,673	0,887	0,507	1,550

<sup>a</sup> Categoría de referencia.

El 81,52% (225/276) de los casos estaban diagnosticados con anterioridad al EPISER. El VPN del cuestionario completo del centro de llamadas (en su totalidad) para el cribado de artrosis de mano fue del 97,56% (3/123).

Los factores asociados con la artrosis de manos fueron el sexo, la edad, el nivel de estudios y la obesidad. La artrosis de manos fue más frecuente en mujeres, con obesidad, con bajo nivel de estudios y de mayor edad; el pico se alcanzaba en ≥ 80 años. El consumo de tabaco, la zona de España, haber nacido en el extranjero y vivir en medio rural o urbano no mostraron asociación con la artrosis de manos (tabla 5).

**Discusión**

De forma general, las cifras de prevalencia de artrosis que muestra el estudio EPISER2016 son más altas que las obtenidas en el

EPISER2000 (manos: 7,73% vs. 6,2%; rodilla: 13,83% vs. 10,2%). Sin embargo, a la hora de interpretar y comparar estos resultados es necesario tener en cuenta que el estudio EPISER2016 analizaba la prevalencia de artrosis en la población ≥ 40 años, mientras que en el EPISER2000 la población de estudio fue ≥ 20 años<sup>3</sup>.

Otro elemento que tener en cuenta a la hora de comparar los datos es si los estudios han definido el caso como artrosis sintomática o radiológica<sup>2</sup>. En este sentido, el EPISER2000 tuvo en cuenta la artrosis sintomática de manos y rodillas, definidas por criterios clínicos ACR. En el EPISER2016, además de los criterios utilizados en el EPISER2000 para diagnosticar la artrosis de rodilla, se han añadido criterios clínico-radiográficos. Para la artrosis de manos se mantuvieron los criterios clínicos utilizados en el EPISER2000.

Una novedad importante del EPISER2016 es la inclusión de la artrosis de columna, lo que ha permitido conocer los primeros datos de prevalencia en España. Esta es frecuente en la población, tanto

Descargado para Anonymous User (n/a) en Xunta de Galicia Consellería de Sanidade de ClinicalKey.es por Elsevier en noviembre 07, 2021. Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2021. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

**Tabla 4**  
Variables asociadas a la presencia de artrosis de rodilla. Análisis multivariante

Variables	p	OR	IC 95%	
			Inferior	Superior
<b>Edad</b>				
De 40 a 49 <sup>a</sup>				
De 50 a 59	<0,001	2,934	1,864	4,620
De 60 a 69	<0,001	6,487	4,168	10,096
De 70 a 79	<0,001	9,568	6,039	15,157
Mayor o igual que 80	<0,001	10,210	6,132	17,000
<b>Sexo</b>				
Mujer	<0,001	2,008	1,531	2,633
<b>IMC</b>				
Peso normal <sup>a</sup>				
Bajo peso	0,998	<0,001	<0,001	
Sobrepeso	<0,001	2,248	1,682	3,005
Obesidad	<0,001	4,845	3,517	6,675
<b>Nivel de estudios</b>				
Nivel básico <sup>a</sup>				
Nivel medio	0,162	0,809	0,601	1,088
Nivel superior	0,001	0,573	0,414	0,793
<b>Hábito tabáquico</b>				
No fuma ni ha fumado nunca de manera habitual <sup>a</sup>				
No fuma actualmente, pero ha fumado antes	0,338	0,872	0,659	1,154
Sí fuma	0,965	0,992	0,699	1,407
Nacimiento en el extranjero	0,889	1,046	0,555	1,971
<b>Rural/urbano</b>				
Rural	0,094	0,782	0,586	1,043
<b>Zona de España</b>				
Norte <sup>a</sup>				
Mediterráneo (+ Canarias)	0,073	1,301	0,975	1,734
Centro	0,188	1,228	0,905	1,667

<sup>a</sup> Categoría de referencia.

**Tabla 5**  
Variables asociadas a la presencia de artrosis de mano. Análisis multivariante

Variables	p	OR	IC 95%	
			Inferior	Superior
<b>Edad</b>				
De 40 a 49 <sup>a</sup>				
De 50 a 59	<0,001	4,005	2,339	6,857
De 60 a 69	<0,001	6,851	3,995	11,746
De 70 a 79	<0,001	6,425	3,600	11,470
Mayor o igual que 80	<0,001	9,907	5,314	18,471
<b>Sexo</b>				
Mujer	<0,001	3,369	2,333	4,864
<b>IMC</b>				
Peso normal <sup>a</sup>				
Bajo peso	0,598	0,575	0,074	4,491
Sobrepeso	0,917	0,983	0,717	1,348
Obesidad	0,003	1,698	1,190	2,423
<b>Nivel de estudios</b>				
Nivel básico <sup>a</sup>				
Nivel medio	0,825	0,962	0,685	1,353
Nivel superior	0,025	0,643	0,437	0,946
<b>Hábito tabáquico</b>				
No fuma ni ha fumado nunca de manera habitual <sup>a</sup>				
No fuma actualmente, pero ha fumado antes	0,233	1,220	0,880	1,693
Sí fuma	0,498	1,150	0,767	1,725

<sup>a</sup> Categoría de referencia.

en la zona cervical como lumbar. Hay pocos trabajos publicados que analicen la prevalencia de la artrosis axial<sup>16</sup>. A esta falta de estudios se añade la ausencia de criterios validados para el diagnóstico de artrosis en esta localización, lo que nos ha obligado a definirlos combinando variables clínicas y radiográficas. Estos criterios se han

empleado para la confirmación de la sospecha en aquellos casos no diagnosticados con anterioridad al estudio.

Los datos del EPISER2016 evidencian muchos de los factores asociados a la artrosis ya conocidos<sup>17,18</sup>. Uno de los más importantes es la obesidad. Son numerosos los estudios que defienden la relación

**Tabla 6**  
Datos comparativos entre EPISER2016 y otros países

	EPISER 2016	EE. UU. (Framingham)	Canadá (Alberta)	Holanda	Francia	Noruega	Portugal
Manos	7,7	6,8				4,3	
Rodilla	13,8	7	10,5	15	7,6	7,1	11,1
Cadera	5,1	4,2	8,5	6,7	5,0		5,5

Datos en porcentaje.

entre obesidad y artrosis de rodilla, cadera y manos. Se calcula que el riesgo de padecer artrosis en las personas obesas con respecto a las no obesas es 4 veces mayor en las mujeres y 4,8 veces mayor en los varones. El EPISER2016 muestra, además, asociación con la artrosis de columna cervical y lumbar. No se conocen todavía los mecanismos causales que expliquen esta asociación. Claramente la causa biomecánica no explica la asociación con la artrosis de manos ni con la artrosis de columna cervical. Cada vez adquiere más relevancia la influencia de factores metabólicos en la patogénesis de la artrosis, reforzando la existencia del fenotipo metabólico de la artrosis<sup>19</sup>.

El sexo y la edad, al igual que la obesidad, son otros 2 factores que este estudio muestra asociados a la artrosis en las 5 localizaciones analizadas. La frecuencia es mayor en las mujeres y el aumento con la edad parece más mantenido en el caso de la artrosis de miembros inferiores.

La asociación entre el tabaco y la artrosis es un tema de discusión: existen estudios, sobre todo, epidemiológicos que encuentran el tabaco como factor protector y otros, sin embargo, no encuentran esta asociación. En una revisión sistemática y metaanálisis del 2017, los autores señalan que hay una relación inversa entre fumar cigarrillos y el riesgo de artrosis de rodilla, principalmente en los hombres. Sin embargo, no se ha podido encontrar hasta ahora una explicación a esta relación y, por este motivo, se propone diseñar más estudios<sup>20</sup>. El EPISER2016 muestra en el análisis bivariable una asociación significativa del tabaco con la artrosis en todas las localizaciones estudiadas, pero en el estudio multivariante estos resultados no se mantuvieron.

El EPISER2016 no analiza la influencia de la ocupación y actividad laboral, 2 factores que tanto el estudio NHANES-I como el de Framingham evidencian que contribuyen al riesgo de artrosis, sobre todo de rodilla, para la que son determinantes aquellas profesiones que obligan a su uso frecuente, especialmente en flexión (albañiles, bomberos, marineros)<sup>17,18,21</sup>. Sin embargo, en el EPISER2016 se incluyó el nivel de estudios, que puede entenderse como una variable relacionada con la ocupación y actividad laboral. Los resultados muestran que el nivel de estudios más alto se asocia con menor prevalencia de artrosis, tanto axial como periférica, y no solo en las articulaciones de carga como la rodilla, cadera y columna lumbar, sino también en las manos y la columna cervical.

La asociación entre la zona geográfica en la que se vive o nace y la artrosis siempre ha sido de gran interés. En este sentido, el hallazgo más común es que en las zonas más rurales y en los países menos desarrollados la prevalencia es mayor<sup>22</sup>. Sin embargo, en nuestro estudio no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre vivir en el área rural y en área urbana. Únicamente la prevalencia de artrosis de columna lumbar muestra una frecuencia más alta en la zona rural, pero sin significación estadística. Por el contrario, para artrosis de rodilla, la tendencia observada es la contraria; este hallazgo es similar al del EPISER2000, en el que se obtuvo una OR en el análisis multivariante de 1,74 (IC 95%: 1,09-2,77), tomando como referencia la categoría «rural»<sup>23</sup>.

El análisis estadístico bivariable de la variable «haber nacido en el extranjero», se asoció con la artrosis cervical y la artrosis de rodilla, pero ambas asociaciones no se mantuvieron al ajustar por la edad (datos no mostrados).

La artrosis de columna cervical es más frecuente en el área mediterránea y central que en el norte, y la artrosis de columna lumbar es más frecuente en el centro. Sin embargo, la artrosis de rodilla parece más frecuente en la zona mediterránea, con una asociación cercana a la significación estadística.

Si comparamos los datos del EPISER2016 con los publicados en otros países, vemos que la prevalencia de artrosis de manos es similar a la publicada en la cohorte Framingham de EE. UU. y la de artrosis de cadera es similar a los datos publicados en poblaciones de EE. UU., Portugal, Holanda y Francia. Por otro lado, la prevalencia de la artrosis sintomática de rodilla es superior a la referenciada en EE. UU., Francia y Noruega, y más parecida a la publicada en Portugal, Canadá y Holanda (tabla 6)<sup>24-26</sup>. Los estudios comparativos de los resultados obtenidos en cada país deben tomarse siempre con cautela: las características de selección de la población así como los criterios de diagnóstico utilizados son difíciles de estandarizar y, en ocasiones, son los responsables de resultados dispares o semejantes que no se pueden atribuir exclusivamente a la distribución geográfica. Por este motivo, para obtener resultados comparativos más fehacientes, es deseable que se analicen poblaciones de diferentes países en el mismo estudio. Una buena alternativa es que el próximo estudio EPISER se plantee en colaboración con otras sociedades científicas de diferentes países y, de esta forma, se obtengan cifras que se puedan comparar.

Entre las limitaciones del estudio, cabe destacar que en el grupo de edad más avanzada (mayores de 80 años) el porcentaje de personas que refirieron un estado de salud malo o muy malo en el cuestionario inicial fue menor que el observado en la Encuesta Nacional de Salud de 2017 (en torno a un 10-15% menos; datos no mostrados). Esto podría haber llevado a que las prevalencias de artrosis estuvieran en parte infraestimadas. Además, en el caso de la artrosis de rodilla, el VPN del cribado, aunque alto (95,12%), ha sido ligeramente menor que para el resto de localizaciones, lo que habría llevado también a cierta infraestimación de su prevalencia.

En resumen, el estudio EPISER2016 es el primero que analiza la prevalencia de artrosis sintomática en 5 localizaciones (columna cervical, lumbar, rodilla, cadera y manos) en España. El estudio muestra que la prevalencia global de artrosis en la población  $\geq$  40 años es del 29,35%. Así mismo, muestra que la prevalencia de artrosis de manos y rodillas sería más alta que hace 16 años (EPISER2000), aunque se debe tener en cuenta, a la hora de comparar estos resultados, la diferencia en la edad de la población seleccionada y los criterios utilizados para el diagnóstico. De todas las localizaciones estudiadas, la artrosis de la columna lumbar es la más prevalente.

#### Financiación

EPISER2016 ha sido financiado por Celgene, Gebro Pharma, Merck Sharp and Dohme de Espana, Pfizer y Sanofi-Aventis. Los financiadores no han intervenido en el diseño del estudio, recogida ni análisis de datos, ni en la redacción de este artículo. MS fue financiada con el Contrato Río Hortega-Fondo de Investigación Sanitaria (CM17/00101). El Fondo de Investigación Sanitaria, integrado en el Plan Nacional de Programa Científico, Desarrollo e Innovación

Tecnológica 2013-2016, es financiado por el ISCIII-Subdirección General de Evaluación y Promoción de la Investigación-Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) «Una forma de hacer Europa».

#### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

#### Agradecimientos

Al Dr. Javier Llorca Díaz, por su contribución en el diseño del estudio, y a Javier Prado Galbarro, por su participación en el análisis estadístico.

#### Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en doi:10.1016/j.reuma.2020.01.008.

#### Bibliografía

- Kraus VB, Blanco FJ, Englund M, Karsdal MA, Lohmander LS. Call for standardized definitions of osteoarthritis and risk stratification for clinical trials and clinical use. *Osteoarthr Cartil*. 2015;23:1233–41.
- Lawrence JS, Bremner JM, Bier F. Osteo-arthritis. Prevalence in the population and relationship between symptoms and x-ray changes. *Ann Rheum Dis*. 1966;25:1–24.
- Paulino J, Pinedo A, Wong C, Crespo D. [General study on the frequency of rheumatic diseases in a determined population with epidemiological aim] [artículo en español]. *Rev Esp Reumatol*. 1982;9:1–8.
- Ballina García FJ, Hernández Mejía R, Martín Lascuevas P, Fernández Santana J, Cueto Espinar A. Epidemiology of musculoskeletal complaints and use of health services in Asturias, Spain. *Scand J Rheumatol*. 1994;23:137–41.
- Estudio Episer. Prevalencia e impacto de las enfermedades reumáticas en la población adulta española. Madrid: Sociedad Española de Reumatología [monografía en Internet]; 2001. Disponible en: [www.ser.es/wp-content/uploads/2018/06/Monografia\\_EPISER.pdf](http://www.ser.es/wp-content/uploads/2018/06/Monografia_EPISER.pdf).
- Carmona L, Ballina J, Gabriel R, Laffon A, EPISER Study Group. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: Results from a national survey. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:1040–5.
- Seoane-Mato D, Sánchez-Piedra C, Fernández LS, Mascaró FS, García FJB, Ruiz FP, et al. Prevalencia de enfermedades reumáticas en población adulta en España (estudio EPISER2016) Objetivos y metodología. *Reumatol Clin*. 2019;15:90–6.
- Indicadores demográficos básicos [Internet]. Madrid: Instituto Nacional de Estadística; 2016 [consultado 28 Jun 2016]. Disponible en: <http://www.ine.es/dynt3/inebase/es/index.htm?padre=1161&dh=1>.
- Encuesta Nacional de Salud [Internet]. Madrid: Instituto Nacional de Estadística; 2011 [consultado 29 Jun 2016]. Disponible en: [http://www.ine.es/dynt3/inebase/es/categoria.htm?c=Estadistica\\_P&cid=1254735573175](http://www.ine.es/dynt3/inebase/es/categoria.htm?c=Estadistica_P&cid=1254735573175).
- Encuesta europea de salud en España [Internet]. Madrid: Instituto Nacional de Estadística; 2014 [consultado 22 Mar 2017]. Disponible en: [http://www.ine.es/dynt3/inebase/es/categoria.htm?c=Estadistica\\_P&cid=1254735573175](http://www.ine.es/dynt3/inebase/es/categoria.htm?c=Estadistica_P&cid=1254735573175).
- Observatorio Español de la Droga y las Toxicomanías. Estadísticas 2015. Alcohol, tabaco y drogas ilegales en España. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2016 [consultado 30 Jun 2016]. Disponible en: <http://www.pnsd.mscbs.gob.es/profesionales/sistemasinformacion/>.
- Seoane-Mato D, Martínez-Dubois C, Moreno Martínez MJ, Sánchez Piedra C, Díaz González F, Bustabad S. EPISER 2016 study. Descriptive analysis of fieldwork and characteristics of the sample. Disponible en: <https://www.ser.es/wp-content/uploads/2019/01/manuscrito-descr-trab-campo.pdf>.
- Altman R, Alarcón G, Appelrouth D, Bloch D, Borenstein D, Brandt K, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum*. 1991;34:505–14.
- Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum*. 1986;29:49–1039.
- Altman R, Alarcón G, Appelrouth D, Bloch D, Borenstein D, Brandt K, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hand. *Arthritis Rheum*. 1990;33:10–601.
- Dodge HJ, Mikkelsen WM, Duff IF. Age-sex specific prevalence of radiographic abnormalities of the joints of the hands, wrists and cervical spine of adult residents of the Tecumseh Michigan, Community Health Study area, 1962-1965. *J Chronic Dis*. 1970;23:151–9.
- Felson DT. The course of osteoarthritis and factors that affect it. *Rheum Dis Clin North Am*. 1993;19:607–15.
- Allen KD, Golightly YM. State of the evidence. *Curr Opin Rheumatol*. 2015;27:276–83.
- Kong L, Wang L, Meng F, Cao J, Shen Y. Association between smoking and risk of knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Osteoarthr Cartil*. 2017;25:809–16.
- Blanco FJ. La artrosis y la aterosclerosis de la articulación. *Reumatol Clin*. 2018;14:251–3.
- Felson DT, Zhang Y. An update on the epidemiology of knee and hip osteoarthritis with a view to prevention. *Arthritis Rheum*. 1998;41:1343–55.
- Kumar P, Alok R, Das SK, Srivastava R, Agarwal GG. Distribution of rheumatological diseases in rural and urban areas: An adapted COPCORD stage I phase III survey of Lucknow district in north India. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2018;21:1894–9.
- Fernandez-Lopez JC, Laffon A, Blanco FJ, Carmona L, EPISER Study Group. Prevalence, risk factors, and impact of knee pain suggesting osteoarthritis in Spain. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26:324–32.
- Pereira D, Peleteiro B, Araújo J, Branco J, Santos RA, Ramos E. The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: A systematic review. *Osteoarthr Cartil*. 2011;19:1270–85.
- Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, Deyo RA, Felson DT, Giannini EH, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum*. 1998;41:778–99.
- Plotnikoff R, Karunamuni N, Lytyak E, Penfold C, Schopflocher D, Imayama I, et al. Osteoarthritis prevalence and modifiable factors: A population study. *BMC Public Health*. 2015;15:1195.



## Prevalence of symptomatic axial osteoarthritis phenotypes in Spain and associated socio-demographic, anthropometric, and lifestyle variables

Maite Silva-Díaz<sup>1</sup> · Francisco J. Blanco<sup>1,2</sup> · Víctor Quevedo Vila<sup>3</sup> · Daniel Seoane-Mato<sup>4</sup> · Fernando Pérez-Ruiz<sup>5</sup> · Antonio Juan-Mas<sup>6</sup> · José M. Pego-Reigosa<sup>7</sup> · Javier Narváez<sup>8</sup> · Neus Quilis<sup>9</sup> · Raúl Cortés<sup>10</sup> · Antonio Romero Pérez<sup>11</sup> · Dolores Fábregas Canales<sup>12</sup> · Teresa Font Gayá<sup>13</sup> · Carolina Bordoy Ferrer<sup>13</sup> · Francisco Javier Prado-Galbarro<sup>14</sup> · Carlos Sánchez-Piedra<sup>4</sup> · Federico Díaz-González<sup>15,16</sup> · Sagrario Bustabad-Reyes<sup>16</sup> · on behalf of the Working Group Proyecto EPISER2016

Received: 16 September 2021 / Accepted: 22 October 2021 / Published online: 10 November 2021  
© The Author(s) 2021

### Abstract

**Objective** Axial osteoarthritis (OA) is a common cause of back and neck pain, however, few studies have examined its prevalence. The aim was to estimate the prevalence and the characteristics of symptomatic axial OA in Spain.

**Methods** EPISER2016 is a cross-sectional multicenter population-based study of people aged 40 years or older. Subjects were randomly selected using multistage stratified cluster sampling. Participants were contacted by telephone to complete rheumatic disease screening questionnaires. Two phenotypes were analyzed, patients with *Non-exclusive axial OA (NEA-OA)* and *Exclusive axial OA (EA-OA)*. To calculate the prevalence and its 95% confidence interval (CI), the sample design was considered and weighting was calculated according to age, sex and geographic origin.

**Results** Prevalence of NEA-OA by clinical or clinical-radiographic criteria was 19.17% (95% CI: 17.82–20.59). The frequency of NEA-OA increased with age (being 3.6 times more likely in patients aged 80 s or more than in those between 40 and 49 years) and body mass index. It was significantly more frequent in women, as well as in the center of Spain. It was less frequent in those with a higher level of education. Lumbar OA was more frequent than cervical OA. This difference grew with increasing age and was not associated with gender. It was also greater in overweight and obese subjects.

**Conclusions** This is the first study on the prevalence of axial OA phenotypes in Europe describing the associated socio-demographic, anthropometric, and lifestyle variables.

**Keywords** Osteoarthritis · Spine · Phenotypes · Prevalence

### Introduction

Osteoarthritis (OA) is a heterogeneous group of diseases with similar clinical manifestations and sharing common pathological and radiological changes. Previously OA was described as a single disease, but this is not entirely correct. OARSI has recently defined OA as a disorder that affects movable joints, one characterized by cell stress and degradation of the extracellular matrix of cartilage that begins with the presence of micro and macro lesions that activate

mal-adaptive repair responses, including pro-inflammatory pathways of innate immunity. The disease initially manifests as a molecular alteration (abnormal joint tissue metabolism), which is followed by anatomical and/or physiological alterations (characterized by cartilage degradation, bone remodeling, osteophyte formation, joint inflammation and loss of normal function), which can culminate in the onset of the illness [1]. OA has been also described as joint dysfunction [2]. The joint would be like any other organ of the human body, such as the heart, with its specialized tissues that form a structure with specific functions.

Axial OA is a clinical and pathological dysfunction that involves the functional failure of the synovial facet joints. This failure process involves the whole joint, including the subchondral bone, cartilage, ligaments, capsule, synovium,

✉ Francisco J. Blanco  
f.blanco1@udc.es

Extended author information available on the last page of the article

and periarticular paraspinal muscles and soft tissues [3]. Kirkaldy–Willis described the spinal degenerative cascade that affects the three joint complexes comprised of the intervertebral disk (front) and the lumbar zygapophyseal (facet) joints (posterior) [4]. While most patients experience an initial alteration in the anterior spinal structures, some individuals (10–20%) exhibit a pattern of isolated posterior degeneration without substantial loss of disk height. Increased age, body mass index and female sex may be related to posterior degeneration in these individuals [5].

About half of adults suffer from neck pain and two-thirds from lower back pain at some point in their lifetime [6, 7]. Axial OA is a common cause of back and neck pain, which in turn have an enormous global impact on the health-care systems and economies of developed countries [8, 9]. Lower back and neck pain were the leading global cause of disability in 2015 in most countries [10] and they remain important causes of absenteeism and premature retirement [11].

There are few studies on the prevalence of axial OA, most of them from Eastern Asia (Korea, China and Japan). There are more publications about lumbar OA [12–17] than cervical OA [18], and some studies address both [19–21], although separately. In 2000 the Spanish Society of Rheumatology (SER) promoted the EPISER2000 study, which attempted to determine the prevalence of rheumatic diseases in people older than 20 years, although axial OA was not included. The prevalence in Spain of knee OA was estimated as 10.2% and that of hand OA 6.2% [22, 23]. The changes in socio-demographic characteristics and lifestyle habits that have occurred in recent years in Spain justified updating the epidemiological data, leading SER to promote the EPISER2016 study [24]. Our group has recently published partial results of this project [25], wherein the prevalence of symptomatic hand OA was 7.73%, knee OA was 13.83% and hip OA was 5.13%. This new project also encompassed axial OA. Based on these findings, the main objective of this work was to describe the characteristics and the prevalence of symptomatic axial OA (cervical and lumbar) in Spain. To compare we established three groups of patients: (a) Non-exclusive axial OA (NEA-OA phenotype): patients with Axial OA (cervical and/or lumbar) with or without a simultaneous peripheral OA; (b) Exclusive axial OA (EA-OA) phenotype: patients with Axial OA (cervical and/or lumbar) without a peripheral OA and c) Control: subjects aged 40 or over without axial OA used to compared with NEA-OA (these subjects can have peripheral OA) and EA-OA phenotypes (these subjects have not peripheral).

## Patients and methods

The methods and characteristics of the sample from the EPISER2016 study have been previously described [24, 26]. In summary, it is a population-based multicenter

cross-sectional study to estimate the prevalence of 13 rheumatic diseases (rheumatoid arthritis, SLE, symptomatic OA of the hand, knee, hip, cervical, and lumbar spine, fibromyalgia, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, Sjögren's syndrome, gout, and symptomatic osteoporotic fracture) in the adult population ( $\geq 20$  years old) in Spain. Assuming a Poisson distribution, a sample comprising 4,000 individuals would enable a 95% confidence interval (CI) of 0.30–0.77 for a prevalence of 0.5% (expected for rheumatoid arthritis) and of 0.14–0.54 for a prevalence of 0.3% (expected for psoriatic arthritis). Assuming that missing values would reach 20%, it was deemed necessary to include around 5000 individuals.

A multistage stratified cluster random sampling was carried out based on rural/urban municipalities, sex and age in accordance with the population distribution in Spain. Resident subjects in 78 municipalities randomly selected from the 17 Spanish autonomous communities belonging to 21 reference area hospitals participated [26]. From November 2016 to October 2017, the participants in each municipality were contacted using random digit dialing and a computer-assisted telephone interviewing system (CATI) to conduct screening questionnaires. An external sociological research company with experience in the field of health care and with call center service (Ipsos España) implemented both the random selection of telephone numbers in each municipality and the initial screening interviews. In the case of non-answered phone calls, a minimum of six attempts were made during different time frames. If after these attempts there was no answer or the subject refused to participate, another phone number within the same municipality was randomly selected [26].

Screening was based on two complementary paths for all of the participants (Fig. 1). If a participant reported having been diagnosed, his/her consent was requested so that the investigating rheumatologists from that municipality's reference hospital could confirm the diagnosis was in his/her clinical history. Participants who met the criteria of an initial screening based on their symptoms were also identified. Participants not previously diagnosed, but who had a positive result in that symptom-based screening, received a second telephone call from the investigating rheumatologist to evaluate the suspicion by means of a second questionnaire.

Those participants for whom such suspicion lingered after the second telephone call were given an appointment at their reference hospital to complete the diagnostic confirmation process (physical examination and additional tests). Those subjects who had completed the call center interview with a positive result for axial OA screening, but whose records remained inaccessible to the rheumatologist or who could not be contacted to confirm or rule out the diagnosis were considered missing.

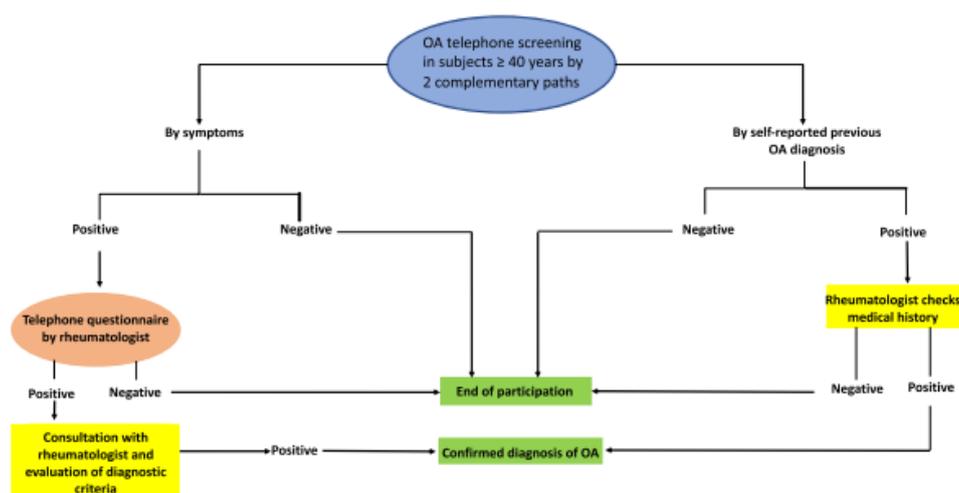


Fig. 1 Axial OA screening algorithm

The study of the prevalence of OA was limited to subjects  $\geq 40$  years old.

A screening for symptoms of cervical or lumbar OA was considered positive if the individual had cervical or lumbar pain not due to trauma or overstrain of at least 3 months' duration (although the pain may have fluctuated in intensity) and that was aggravated by neck movements, carrying weight or making efforts. If in the second phone call the subject confirmed the characteristics of the pain previously described in the first phone call, he/she was asked about previous radiographic test to study that pain and the results of it. Suspicion remained if the individual reported an abnormal result or no previous radiological test.

These pathologies did not involve criteria approved by a specific society or scientific group. Therefore, the following criteria were specifically defined for this study to diagnose cervical and lumbar OA: (1) Cervical or lumbar mechanical pain of more than 3 months' evolution; (2) Stiffness of less than 30 min or the absence of stiffness; (3) Vertebral osteophytes or decreased intervertebral space with sclerosis of the vertebral endplates; (4) Sclerosis of the interapophyseal joints. The diagnosis was confirmed if two of the clinical criteria (1 and 2) and at least one of the radiological criteria (3 and 4) were met.

These criteria were used to confirm those cases not diagnosed before the study. In the case of previously diagnosed patients, no attempt was made to actively verify that they fulfilled the criteria according to their clinical history;

clearly identified diagnoses were accepted irrespective of the criteria applied (clinical or clinical-radiographical) (Fig. 2).

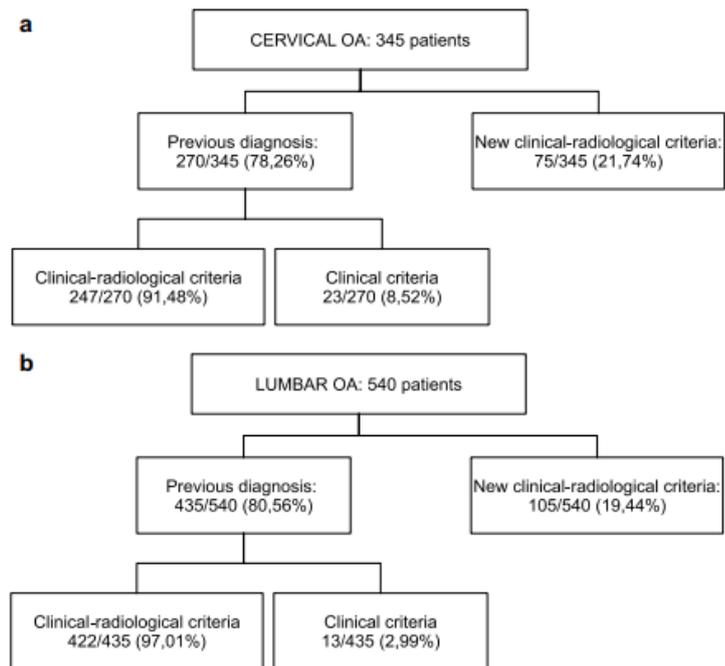
Variables collected in the first phone questionnaire consisted of demographic characteristics (age by decades, sex, geographic area of Spain—North, Mediterranean and Canary Islands, and Center—, type of municipality—urban if at least one town exceeded 10,000 inhabitants—and educational level—basic, medium or higher), body mass index (BMI) (normal weight, low weight, overweight, obese), smoking, and alcohol intake.

Oral informed consent was required from all participants during the first telephone call and their approval was recorded on audio. Written informed consent was also requested from all subjects who came to the participating centers for physical examinations and additional tests. Approval was obtained from the Research Ethics Committee (REC) of Hospital Universitario de Canarias (approval number: Acta 12/2016), which acted as the reference REC, and from the RECs of those participating centers that required to approve the study locally. The study was performed in compliance with the principles of the Declaration of Helsinki.

### Statistical analysis

Three groups of patients were used in the statistical analysis according these definitions: (a) *Non-exclusive axial OA (NEA-OA phenotype)*: Patients with Axial OA (cervical and/or lumbar) with or without a simultaneous peripheral OA. (b) *Exclusive axial OA (EA-OA) phenotype*: Patients with

**Fig. 2** Number of cervical and lumbar OA cases based on diagnostic criteria



Axial OA (cervical and/or lumbar) without a peripheral OA. (c) *Control*: Subjects aged 40 or over without axial OA used to compared with NEA-OA (these subjects can have peripheral OA) and EA-OA phenotypes (these subjects have not peripheral).

Prevalence and its 95% CI were calculated in accordance with the design of the sample. The weights were calculated depending on the selection probability in each of the stages of the sampling, using as a reference the distribution of the population in Spain in 2016 according to Continuous Register Statistics from the Spanish National Statistical Institute ([www.ine.es](http://www.ine.es)). This weighting was calculated considering age (grouped by decades), sex, and geographic origin (3 areas were defined: North [Galicia + Asturias + Cantabria + País Vasco + Navarra + La Rioja], Mediterranean and Canary Islands [Cataluña + Comunidad Valenciana + Balearic Islands + Murcia + Andalucía + Canary Islands], and Center [Comunidad de Madrid + Castilla y León + Aragón + Castilla-La Mancha + Extremadura]). Based on these characteristics, each individual in the sample represented a certain number of individuals in the population.

Finally, any associations between axial OA and socio-demographic, anthropometric and lifestyle variables included in the first telephone questionnaire were

analyzed. First, a bivariate analysis was carried out to determine any associations between the disease and each of the variables. Subsequently, binary logistic regression models were constructed using those variables with a  $p$  value of  $<0.2$  in the bivariate analysis (age and sex were included in the model, regardless of the  $p$  value in the bivariate analysis). Statistical significance was defined as  $p < 0.05$ .

The analyses were performed using IBM SPSS Statistics v22.

## Results

The EPISER2016 study sample for analyzing OA consisted of 3,336 subjects  $\geq 40$  years in age, among whom 48 were missing and 978 (29.32%) had peripheral and/or axial OA. The prevalence of OA in Spain, in one or more of the studied locations (hand, knee, hip, cervical and/or lumbar) was 29.35% (95% CI: 27.77–30.97) [25]. The mean age of the OA cases was 64.72 years; 730 were women, 62.6% had undergone basic studies, 70.1% were overweight or obese, and 83.9% were ex-smokers or non-smokers (Table 1).

**Axial OA with or without a simultaneous peripheral OA phenotype (NEA-OA phenotype)**

The number of cases with axial OA based on clinical or clinical-radiographic criteria in EPISER2016 was 664, which represents a prevalence of 19.17% (95% CI: 17.82–20.59); by sex, this equated to 25.31% (23.45–27.26) in women and 12.43% (10.56–14.57) in men.

There were 649 cases of axial OA that met clinical-radiographic criteria. Of these, some of which involved peripheral OA, 77.8% were women and 79.4% lived in an

urban environment (Table 1). Most subjects had a basic educational level (64.3%), were overweight or obese (68.7%) and did not refer toxic habits (57.8% were non-smokers and 83.5% did not drink alcohol on a daily basis).

In the univariate analysis of cases with NEA-OA phenotype versus subjects aged 40 years or older without axial OA (although in both groups a number of patients had peripheral OA), the frequency of NEA-OA phenotype increased with age. In addition, it was more frequent in women, in inhabitants living in the center of Spain, as well as in people with a basic educational level. NEA-OA phenotype was

**Table 1** Descriptive analysis of the subjects with OA

	Total OA	NEA-OA	EA-OA	Exclusive cervical OA	Exclusive lumbar OA
<b>Age range (years)</b>					
40–49	125 (12.8)	88 (13.6)	69 (21.6)	25 (21.2)	46 (14.8)
50–59	242 (24.7)	165 (25.4)	110 (34.5)	41 (34.7)	82 (26.5)
60–69	257 (26.3)	183 (28.2)	73 (22.9)	31 (26.3)	73 (23.5)
70–79	201 (20.6)	125 (19.3)	40 (12.5)	12 (10.2)	63 (20.3)
≥ 80	153 (15.6)	88 (13.6)	27 (8.5)	9 (7.6)	46 (14.8)
<b>Sex</b>					
Men	248 (25.4)	144 (22.2)	83 (26.0)	31 (26.3)	77 (24.8)
Women	730 (74.6)	505 (77.8)	236 (74.0)	87 (73.7)	233 (75.2)
<b>Region of Spain</b>					
North	259 (26.5)	171 (26.3)	85 (26.6)	27 (22.9)	96 (31)
Mediterranean and Canary Islands	378 (38.7)	241 (37.1)	104 (32.6)	54 (45.8)	95 (30.6)
Center	341 (34.9)	237 (36.5)	130 (40.8)	37 (31.4)	119 (38.4)
<b>Type of municipality</b>					
Rural	212 (21.7)	134 (20.6)	65 (20.4)	23 (19.5)	63 (20.3)
Urban	766 (78.3)	515 (79.4)	254 (79.6)	95 (80.5)	247 (79.7)
<b>Educational level</b>					
Basic	611 (62.6)	417 (64.3)	175 (54.9)	67 (56.8)	188 (60.6)
Medium	207 (21.2)	134 (20.6)	81 (25.4)	23 (19.5)	72 (23.2)
Higher	158 (16.2)	98 (15.1)	63 (19.7)	28 (23.7)	50 (16.1)
<b>Body mass index</b>					
Normal weight	266 (29.4)	187 (31)	115 (37.3)	48 (42.9)	87 (30.2)
Low weight	4 (0.4)	2 (0.3)	2 (0.6)	2 (1.8)	0
Overweight	405 (44.8)	259 (43)	137 (44.5)	44 (39.3)	126 (43.8)
Obese	229 (25.3)	155 (25.7)	54 (17.5)	18 (16.1)	75 (26)
<b>Smoking</b>					
Non-smoker	561 (57.4)	375 (57.8)	164 (51.4)	58 (49.2)	177 (57.1)
Former smoker	259 (26.5)	161 (24.8)	82 (25.7)	29 (24.6)	82 (26.5)
Smoker	143 (14.6)	106 (16.3)	69 (21.6)	31 (26.3)	45 (14.5)
Occasional smoker	15 (1.5)	7 (1.1)	4 (1.3)	0	6 (1.9)
<b>Alcohol (daily intake)</b>					
0 SDU	797 (81.5)	542 (83.5)	270 (84.6)	100 (84.7)	260 (83.9)
1 SDU	120 (12.3)	73 (11.2)	37 (11.6)	12 (10.2)	33 (10.6)
2–3 SDUs	50 (5.1)	26 (4)	8 (2.5)	4 (3.4)	13 (4.2)
≥ 4 SDUs	11 (1.1)	8 (1.2)	4 (1.3)	2 (1.7)	4 (1.3)

Total OA hand, knee, hip, cervical and/or lumbar OA, NEA-OA cervical and/or lumbar OA with or without peripheral OA, EA-OA cervical and/or lumbar OA without peripheral OA, SDU standard drink unit

more common in those who were obese, non-smokers, and nondrinkers (Table 2).

In the multivariate analysis, the frequency of NEA-OA phenotype increased with age (being 3.6 times more likely in patients aged 80 s or older versus those between 40 and 49 years) and BMI (Table 3). It was significantly more frequent in women than in men, as well as in the center of Spain, versus the north or the Mediterranean area. NEA-OA phenotype was less frequent in those with a higher level of

education. There was no association between NEA-OA phenotype and smoking, or with a rural or urban environment. A lower frequency of NEA-OA phenotype was observed in subjects consuming two or three standard drink units (SDU) of alcohol per day.

### Axial OA without a peripheral OA (EA-OA phenotype)

Cases with EA-OA phenotype (without peripheral OA) showed similar characteristics to NEA-OA phenotype (Table 1). Most were women (74%) and lived in urban areas

**Table 2** Univariate analysis of NEA-OA vs subjects without axial OA  $\geq 40$  years old

	NEA-OA	Subjects without axial OA	<i>p</i> value*
Age range (years)			<0.001
40–49	88 (8.5)	950 (91.5)	
50–59	165 (20.1)	657 (79.9)	
60–69	183 (27.2)	491 (72.8)	
70–79	125 (27.5)	330 (72.5)	
$\geq 80$	88 (30.1)	204 (69.9)	
Sex			<0.001
Men	144 (12.1)	1046 (87.9)	
Women	505 (24.2)	1586 (75.8)	
Region of Spain			0.001
North	171 (18.4)	758 (81.6)	
Mediterranean and Canary Islands	241 (17.7)	1117 (82.3)	
Center	237 (23.8)	757 (76.2)	
Type of municipality			0.049
Rural	134 (17.3)	640 (82.7)	
Urban	515 (20.5)	1992 (79.5)	
Educational level			<0.001
Basic	417 (27.4)	1107 (72.6)	
Medium	134 (17.0)	654 (83.0)	
Higher	98 (10.2)	867 (89.8)	
Body mass index			<0.001
Normal weight	187 (15.0)	1061 (85.0)	
Low weight	2 (8.0)	23 (92.0)	
Overweight	259 (19.7)	1053 (80.3)	
Obese	155 (29.3)	374 (70.7)	
Smoking habit			<0.001
Non-smoker	375 (23.6)	1212 (76.4)	
Former smoker	161 (15.8)	860 (84.2)	
Smoker	106 (17.2)	511 (82.8)	
Occasional smoker	7 (12.5)	49 (87.5)	
Alcohol (daily intake)			0.001
0 SDU	542 (21.0)	2042 (79.0)	
1 SDU	73 (18.3)	326 (81.7)	
2–3 SDUs	26 (10.4)	225 (89.6)	
$\geq 4$ SDUs	8 (17.0)	39 (83.0)	

SDU standard drink unit

\*Chi-squared test for each independent variable

**Table 3** Multivariate analysis of NEA-OA vs subjects without axial OA  $\geq 40$  years old

	OR (95% CI)	<i>p</i> value
Age range (years)		
40–49		
50–59	2.156 (1.614; 2.880)	<0.001
60–69	3.008 (2.232; 4.054)	<0.001
70–79	2.809 (2.007; 3.931)	<0.001
$\geq 80$	3.646 (2.465; 5.391)	<0.001
Sex		
Women	2.025 (1.600; 2.563)	<0.001
Region of Spain		
North		
Mediterranean and Canary Islands	0.944 (0.743; 1.199)	0.637
Center	1.355 (1.059; 1.732)	0.015
Type of municipality		
Urban	1.202 (0.952; 1.519)	0.123
Educational level		
Basic		
Medium	0.740 (0.582; 0.940)	0.014
Higher	0.461 (0.354; 0.599)	<0.001
Body mass index		
Normal weight		
Low weight	0.427 (0.097; 1.891)	0.263
Overweight	1.346 (1.080; 1.677)	0.008
Obese	2.129 (1.639; 2.765)	<0.001
Smoking habit		
Non-smoker		
Former smoker	0.839 (0.665; 1.059)	0.139
Smoker	1.102 (0.839; 1.447)	0.484
Occasional smoker	0.836 (0.363; 1.923)	0.673
Alcohol (daily intake)		
0 SDU		
1 SDU	0.904 (0.667; 1.225)	0.516
2–3 SDUs	0.563 (0.360; 0.881)	0.012
$\geq 4$ SDUs	0.931 (0.415; 2.092)	0.863

SDU standard drink unit

(79.6%). The majority had a basic educational level, were overweight and did not have toxic habits.

When comparing EA-OA phenotype with subjects aged 40 or over without OA, we observed that axial OA increased with age (although less markedly between 60 and 79 years) (Table 4). In addition, it was more frequent in women than men, and in the center of Spain than in the north and Mediterranean region. Frequency proved similar in rural and urban municipalities. As the level of education increased, EA-OA phenotype decreased. It was more frequent in obese and overweight patients than in normal weight subjects, with a significance level of 0.062 in the univariate analysis. The frequency of EA-OA phenotype was lower in former smokers and occasional smokers, as well as in subjects who consumed 2–3 SDUs per day.

In the multivariate analysis (Table 5), there was a significant relationship between age and EA-OA phenotype; in the 70–79 age group the increase was slightly lower than in the 50–59 age group, with a peak in those over 80 years. EA-OA phenotype was more frequent in women, in central Spain, in people with low educational levels, as well as in obese subjects. In contrast, it was less frequent in people consuming 2–3 SDUs per day. No relationship between smoking habit and EA-OA phenotype was found.

#### Cervical OA vs lumbar OA

The prevalence of cervical OA based on clinical or clinical-radiographic criteria was 10.10% (95% CI 9.07–11.24). By sex, it measured 13.90% (12.42–15.54) in women and 5.94% (4.62–7.60) in men. Of the 345 patients with cervical OA, 78.3% had already been diagnosed prior to EPISER2016. Only in the remaining percentage were the new criteria used (Fig. 2). The 118 cases of cervical OA based on clinical-radiographical criteria and without lumbar osteoarthritis were mostly women (73.7%) and lived in urban areas (80.5%). Most had a basic educational level (56.8%), were overweight or obese (55.4%) and did not refer toxic habits (73.7% were non-smokers or ex-smokers and 84.7% did not consume alcohol on a daily basis) (Table 1).

The prevalence of lumbar OA based on clinical or clinical-radiographic criteria was 15.52% (95% CI 14.30–16.83). By sex, it was 21.03% (19.29–22.88) in women and 9.48% (7.85–11.40) in men. Of the 540 patients with lumbar OA, 80.6% had already been diagnosed prior to EPISER2016; thus, the new diagnostic criteria were applied in 19.4% of cases (105/540) (Fig. 2). The 310 subjects with lumbar OA based on clinical-radiographic criteria and without cervical osteoarthritis presented characteristics similar to those cases with cervical osteoarthritis and without lumbar osteoarthritis: most were women (75.2%), lived in an urban environment (79.7%), had a basic educational level, were overweight or obese and did not refer toxic habits (Table 1).

**Table 4** Univariate analysis of EA-OA vs subjects without OA  $\geq$  40 years old

	EA-OA	Subjects without axial OA	<i>p</i> value*
Age range (years)			<0.001
40–49	69 (7.0)	912 (93.0)	
50–59	110 (15.9)	580 (84.1)	
60–69	73 (14.8)	421 (85.2)	
70–79	40 (13.5)	256 (86.5)	
$\geq$ 80	27 (16.1)	141 (83.9)	
Sex			<0.001
Men	83 (8.1)	945 (91.9)	
Women	236 (14.7)	1365 (85.3)	
Region of Spain			<0.001
North	85 (11.2)	676 (88.8)	
Mediterranean and Canary Islands	104 (9.6)	979 (90.4)	
Center	130 (16.6)	655 (83.4)	
Type of municipality			0.124
Rural	65 (10.4)	561 (89.6)	
Urban	254 (12.7)	1749 (87.3)	
Educational level			<0.001
Basic	175 (16.0)	922 (84.0)	
Medium	81 (12.2)	581 (87.8)	
Higher	63 (7.3)	805 (92.7)	
Body mass index			0.062
Normal weight	115 (10.5)	985 (89.5)	
Low weight	2 (8.7)	21 (91.3)	
Overweight	137 (13.1)	910 (86.9)	
Obese	54 (15.3)	299 (84.7)	
Smoking			0.048
Non-smoker	164 (13.7)	1036 (86.3)	
Former smoker	82 (9.8)	759 (90.2)	
Smoker	69 (12.8)	472 (87.2)	
Occasional smoker	4 (8.5)	43 (91.5)	
Alcohol (daily intake)			0.001
0 SDU	270 (13.1)	1795 (86.9)	
1 SDU	37 (11.8)	277 (88.2)	
2–3 SDUs	8 (3.8)	202 (96.2)	
$\geq$ 4 SDUs	4 (10.0)	36 (90.0)	

SDU standard drink unit

\*Chi-squared test for each independent variable

The univariate analysis between patients with cervical OA and patients with lumbar OA showed (Table 6) that the difference between cervical and lumbar OA (there was a higher frequency of the latter) increased with age, with BMI, in North and Central Spain versus the Mediterranean region, and in patients who did not smoke or who were ex-smokers; these increases were statistically significant. The difference between the frequency of lumbar and cervical OA was similar in men and women and was not influenced by the type

**Table 5** Multivariate analysis of EA-OA vs subjects without OA  $\geq 40$  years old

	OR (95% CI)	<i>p</i> value
Age range (years)		
40–49		
50–59	2.128 (1.526; 2.966)	<0.001
60–69	1.940 (1.337; 2.817)	<0.001
70–79	1.746 (1.109; 2.749)	0.016
$\geq 80$	2.430 (1.410; 4.186)	0.001
Sex		
Women	1.706 (1.267; 2.295)	<0.001
Region of Spain		
North		
Mediterranean and Canary Islands	0.824 (0.600; 1.131)	0.231
Center	1.451 (1.062; 1.983)	0.019
Type of municipality		
Urban	1.293 (0.950; 1.759)	0.102
Educational level		
Basic		
Medium	0.807 (0.594; 1.096)	0.170
Higher	0.494 (0.355; 0.687)	<0.001
Body mass index		
Normal weight		
Low weight	0.676 (0.153; 2.995)	0.606
Overweight	1.308 (0.991; 1.727)	0.058
Obese	1.618 (1.121; 2.334)	0.010
Smoking habit		
Non-smoker		
Former smoker	0.783 (0.578; 1.061)	0.115
Smoker	1.126 (0.808; 1.568)	0.484
Occasional smoker	0.794 (0.274; 2.299)	0.671
Alcohol (daily intake)		
0 SDU		
1 SDU	1.049 (0.710; 1.549)	0.810
2–3 SDUs	0.305 (0.145; 0.641)	0.002
$\geq 4$ SDUs	0.878 (0.269; 2.302)	0.662

SDU standard drink unit

of municipality (rural or urban). It was somewhat lower in those with a higher educational level, but this decrease was not statistically significant.

In the multivariate analysis (Table 7), the difference between the frequency of lumbar OA and cervical OA was greater with increasing age (this increase was statistically significant in the older groups) and was not associated with gender. In the Mediterranean region and the Canary Islands, the difference between the frequency of lumbar and cervical OA was less than in the north and center of Spain; this decrease was statistically significant. In overweight and obese subjects, the difference between the frequency

**Table 6** Univariate analysis of cervical OA vs lumbar OA

	Cervical OA	Lumbar OA	<i>p</i> value*
Age range (years)			0.012
40–49	25 (35.2)	46 (64.8)	
50–59	41 (33.3)	82 (66.7)	
60–69	31 (29.8)	73 (70.2)	
70–79	12 (16.0)	63 (84.0)	
$\geq 80$	9 (16.4)	46 (83.6)	
Sex			0.760
Men	31 (28.7)	77 (71.3)	
Women	87 (27.2)	233 (72.8)	
Region of Spain			0.013
North	27 (22)	96 (78)	
Mediterranean and Canary Islands	54 (36.2)	95 (63.8)	
Center	37 (23.7)	119 (76.3)	
Type of municipality			0.848
Rural	23 (26.7)	63 (73.3)	
Urban	95 (27.8)	247 (72.2)	
Educational level			0.177
Basic	67 (26.3)	188 (73.7)	
Medium	23 (24.2)	72 (75.8)	
Higher	28 (35.9)	50 (64.1)	
Body mass index			0.005
Normal weight	48 (35.6)	87 (64.4)	
Low weight	2 (100)	0	
Overweight	44 (25.9)	126 (74.1)	
Obese	18 (19.4)	75 (80.6)	
Smoking habit			0.018
Non-smoker	58 (24.7)	177 (75.3)	
Former smoker	29 (26.1)	82 (73.9)	
Smoker	31 (40.8)	45 (59.2)	
Occasional smoker	0	6 (100)	
Alcohol (daily intake)			0.966
0 SDU	100 (27.8)	260 (72.2)	
1 SDU	12 (26.7)	33 (73.3)	
2–3 SDUs	4 (23.5)	13 (76.5)	
$\geq 4$ SDUs	2 (33.3)	4 (66.7)	

SDU standard drink unit

\*Chi-squared test for each independent variable

of lumbar OA and cervical OA was greater than in those of normal weight, being statistically significant for obesity.

## Discussion

In this paper, we analyzed the main characteristics of axial OA based on EPISER2016, a cross-sectional multicenter population-based study. Our data showed that the prevalence of axial OA based on clinical or clinical-radiographic

**Table 7** Multivariate analysis of cervical OA vs lumbar OA

	OR (95% CI)	<i>p</i> value
Age range (years)		
40–49		
50–59	1.033 (0.543; 1.965)	0.920
60–69	1.207 (0.606; 2.404)	0.592
70–79	2.381 (1.026; 5.523)	0.043
≥ 80	2.446 (0.963; 6.212)	0.060
Sex		
Women	1.234 (0.731; 2.081)	0.431
Region of Spain		
North		
Mediterranean and Canary Islands	0.45 (0.253; 0.800)	0.007
Center	0.921 (0.509; 1.667)	0.785
Body mass index		
Normal weight		
Overweight	1.638 (0.974; 2.756)	0.063
Obese	2.066 (1.076; 3.967)	0.029

criteria in subjects aged 40 or more years was 19.17% (95% CI: 17.82–20.59). To our knowledge, this is the first data on axial OA (cervical and/or lumbar OA) in Spain and, as far as we know, the first study on the prevalence of axial OA in Europe.

In this project, we compared two populations of patients with axial OA vs subjects aged 40 years or more without axial OA. The first group was comprised of subjects with axial OA based on clinical-radiographic criteria who might have peripheral OA (NEA-AO phenotype, a total of 649 cases). The second group consisted of exclusive axial OA (EA-AO); these were subjects with axial OA based on clinical-radiographic criteria but without peripheral OA (319 cases).

In the multivariate analysis of patients with NEA-OA phenotype versus subjects in the same age range without axial OA, OA increased with age and was more frequent in women. The relation between sex and axial OA is not clear in previous papers. In some studies, higher prevalence was associated with male sex [12], in others it was linked to female sex [13, 14], while in still others there was no significant difference [7, 15, 19]. This probably reflects the influence of different factors (ex. Genetics and racial characteristics). NEA-OA phenotypes was more prevalent in people with a lower level of education, which could reflect the greater likelihood of physical labor-like work [27]. The prevalence was higher in the center of Spain than in the north or Mediterranean area. Although peripheral OA has been linked to geographic areas (e.g., knee OA in Africa or hip OA in Asia), no association has been described between axial OA and this factor. A lower frequency of NEA-OA

phenotype was observed in subjects who consumed 2 to 3 units of alcohol per day. To our knowledge, this is the first description of axial OA and alcohol consumption.

The same results were observed when in the multivariate analysis comparing subjects with EA-OA phenotype versus those without axial OA. The only difference between the two Axial OA phenotypes is that the prevalence of NEA-OA increased significantly in those who were overweight or obesity, while EA-OA only increased significantly with obesity. These results are interesting because they suggest that biomechanical factors are relevant in axial OA. Lumbar OA was associated with obesity in other studies [12, 13]; e.g., Hasset et al. described an increase of lumbar OA in association with BMI, but with borderline significance for obesity [28].

Lumbar OA was more frequent than cervical OA (prevalence of 15.52%, 95% CI 14.30–16.83, and 10.10%, 95% CI 9.07–11.24, respectively). There are to the best of our knowledge no published data on the prevalence of axial OA including both cervical and lumbar OA, and data on the prevalence of cervical and lumbar OA, separately, are scarce. Both show great variability, from 3.38% to 20.46% in cervical OA [20, 21], and from 5.6 to 67% in lumbar OA [7, 14]. One publication that examined lumbar OA in corpses showed that it was present in 100% of adults over 60 years of age [19]. Crude and adjusted prevalence rates of lumbar OA in subjects older than 18 years in Beijing was 9.02 and 7.44%, respectively [13]. These data could not be directly compared with EPISER2016 because our results refer to a population aged 40 years or older and imaging examinations (radiography, computerized tomography (CT) or magnetic resonance) were mandatory for diagnosing lumbar osteoarthritis in the Chinese study. The prevalence of clinical-radiographic axial OA in Korea was 16% in women and 5.6% in men [14], but any comparison with EPISER2016 is also problematic because the former involved a population aged 50 years or more and the pain duration used to define OA was more than a month (in EPISER2016 it was more than three months). Another Korean study based on computerized tomography in people over 20 years old observed a radiographic lumbar OA prevalence of 20.23% in men and 14.29% in women [15].

When comparing cervical and lumbar OA, the latter was more common. The difference between the two was significantly greater in those aged 70 years or more and in the obese. It was also greater in northern and central Spain than in the Mediterranean area; we have no clear explanation for this result.

As regards the limitations of the study, some factors that could influence the prevalence of axial OA, such as the type of work that people do (prolonged hours in the same position, weight bearing...) were not available for our analysis. The lack of validated criteria for the diagnosis of cervical

or lumbar OA was also a limitation. Lumbar OA has been described as typically affecting the anterior structures first and then later the posterior ones. There are, however, atypical patterns of disease [5]. In the published articles on lumbar OA, it is described in relation to K-L involvement, according to osteophytes and the narrowing of intervertebral disc space [12]. However, there are no validated criteria for the diagnosis. For this reason, EPISER2016 clinical-radiographic diagnostic criteria were defined, to include pain, stiffness and at least one radiological criterion (osteophytes or space reduction, or sclerosis in interapophyseal joints). These criteria were only used in patients with no prior diagnosis (75 subjects with cervical OA out of 345, and 105 out of 540 with lumbar OA). We reanalyzed the data excluding patients diagnosed by these new criteria, and our results did not differ significantly (data not shown).

Another important aspect to consider is the representativeness of the sample. In this regard, the self-reported data on OA chronic cervical pain and chronic lumbar pain available from the 2017 National Health Survey of Spain, which boasts rigorous sampling procedures, are similar to those that were initially self-reported by the subjects in EPISER2016 (20.6 vs 18.4%; 17.4 vs 13.5%; 21.7 vs 18.4%, respectively). This would indicate that the possible reasons for refusing to participate in EPISER2016 were not associated with its primary objective [26, 29].

In conclusion, this is the first study on the prevalence of axial OA phenotypes in Europe describing the associated socio-demographic, anthropometric, and lifestyle variables. Non-Exclusive Axial OA (NEA-OA Phenotype) was more frequent in women, in people with a lower level of education and in those living in the center of Spain (versus the northern or Mediterranean areas). Exclusive axial OA (EA-OA phenotype) increased with obesity. Lumbar OA was more prevalent than cervical OA, this difference being significantly greater in adults aged 70 years or more and in obese subjects.

Characterizing the two axial OA phenotypes is important because it can help us understand the different risk factors associated with them as well as possible differences in the pathogenetic mechanisms of the two phenotypes. All of this can influence treatment. It will also help select patients for possible clinical trials. Peripheral OA and axial OA are clearly two phenotypes of OA. Knowing whether exclusive axial OA (EA-OA) is different from axial OA associated with peripheral OA (NEA-OA) can help us to study its risk factors, pathogenetic mechanisms, prognosis of the disease and also its correct treatment.

**Acknowledgements** We would like to thank Dr. Javier Llorca Díaz, for his contribution to study design. We would also like to thank the non-author members of the EPISER2016 Study Group: Lucía Silva-Fernández, Francisca Sivera, Fred Antón-Pagés, Laura Garrido Courel, Natividad del Val del Amol, Inmaculada Paniagua Zudaire, Gustavo

Añez Sturchio, Fermín Medina Varo, María del Mar Ruiz Tudela, Javier Ballina, Anahy Brandy García, Beatriz González Álvarez, Laura Casas Hernández, Fátima Álvarez Reyes, Mónica Delgado Sánchez, Cristina Martínez Dubois, Simón Ángel Sánchez-Fernández, Luisa Marena Rojas Vargas, Paula Virginia García Morales, Alejandro Olivé, Paula Rubio Muñoz, Marta Larrosa, Noemí Navarro Rico, Eduard Graell Martín, Eugenio Chamizo, Lara Chaves Chaparro, Sara Rojas Herrera, Jordi Pons Dolset, Miguel Ángel Polo Ostariz, Susana Ruiz-Alejos Garrido, Cristina Macía Villa, Ana Cruz Valenciano, María Luisa González Gómez, Mercedes Morcillo Valle, Deseada Palma Sánchez, María José Moreno Martínez, Marta Mayor González, Joana Atxotegi Sáenz de Buruaga, Irati Urionagüena Onaindia, and Boris Anthony Blanco Cáceres.

**Funding** Open Access funding provided thanks to the CRUE-CSIC agreement with Springer Nature. EPISER2016 was supported by Celgene, Gebro Pharma, Merck Sharp & Dohme in Spain, Pfizer, and Sanofi-Aventis, none of whom had any role in the study design, data collection, data analysis, interpretation, or writing of this manuscript. MS was financed via the Rio Hortega Contract—Health Research Fund (CM17/00101), the Sanitary Research Fund integrated in the National Plan of Scientific Program, Technological Development and Innovation 2013–2016 and funded by the ISCIII-Subdirectorato General Evaluation and Promotion of Research-European Regional Development Fund (ERDF) "A way of making Europe".

## Declarations

**Conflict of interest** The authors declare no conflicts of interest related to this work.

**Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

## References

- Kraus VB, Blanco FJ, Englund M, Karsdal MA, Lohmander LS (2015) Call for standardized definitions of osteoarthritis and risk stratification for clinical trials and clinical use. *Osteoarthritis Cartilage* 23:1233–1241. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2015.03.036>
- Blanco FJ (2018) Osteoarthritis and atherosclerosis in joint disease. *Reumatol Clin* 14:251–253. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2018.08.001>
- Gellhorn AC, Katz JN, Suri P (2013) Osteoarthritis of the spine: the facet joints. *Nat Rev Rheumatol* 9:216–224. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2012.199>
- Kirkaldy-Willis WH, Farfan HF (1982) Instability of the lumbar spine. *Clin Orthop Relat Res* 165:110–123
- Suri P, Miyakoshi A, Hunter DJ, Jarvik JG, Rainville J, Guermazi A et al (2011) Does lumbar spinal degeneration begin with the anterior structures? A study of the observed epidemiology in

- a community-based population. *BMC Musculoskelet Disord* 12:202. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-12-202>
6. Gellhorn AC (2011) Cervical facet-mediated pain. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 22(3):447
  7. Kalichman L, Li L, Kim DH, Guermazi A, Berkin V, O'Donnell CJ et al (2008) Facet joint osteoarthritis and low back pain in the community-based population. *Spine* 33:2560–2565. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e318184ef95>
  8. Deyo RA, Weinstein JN (2001) Low back pain. *Reply N Engl J Med* 344:1644–1645
  9. May S (2010) Self-management of chronic low back pain and osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 6:199–209. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2010.26>
  10. Vos T, Allen C, Arora M, Barber RM, Bhutta ZA, Brown A et al (2015) Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 388:1545–1602. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)31678-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)31678-6)
  11. Balague F, Mannion AF, Pellise F, Cedraschi C (2012) Non-specific low back pain. *Lancet* 379:482–491. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(11\)60610-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(11)60610-7)
  12. Cho HJ, Morey V, Kang JY, Kim KW, Kim TK (2015) Prevalence and risk factors of spine, shoulder, hand, hip, and knee osteoarthritis in community-dwelling Koreans older than age 65 years. *Clin Orthop Relat Res* 473:3307–3314. <https://doi.org/10.1007/s11999-015-4450-3>
  13. Tian W, Lv Y, Liu Y, Xiao B, Han X (2014) The high prevalence of symptomatic degenerative lumbar osteoarthritis in Chinese adults a population-based study. *Spine* 39:1301–1310. <https://doi.org/10.1097/brs.0000000000000396>
  14. Park J-H, Hong J-Y, Han K, Suh S-W, Park S-Y, Yang J-H et al (2017) Prevalence of symptomatic hip, knee, and spine osteoarthritis nationwide health survey analysis of an elderly Korean population. *Medicine*. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000006372>
  15. Ko S, Vaccaro AR, Lee S, Lee J, Chang H (2014) The prevalence of lumbar spine facet joint osteoarthritis and its association with low back pain in selected Korean populations. *Clin Orthop Surg* 6:385–391. <https://doi.org/10.4055/cios.2014.6.4.385>
  16. Muraki S, Oka H, Akune T, Mabuchi A, En-Yo Y, Yoshida M et al (2009) Prevalence of radiographic lumbar spondylosis and its association with low back pain in elderly subjects of population-based cohorts: the ROAD study. *Ann Rheum Dis* 68:1401–1406. <https://doi.org/10.1136/ard.2007.087296>
  17. Yoshimura N (2011) Epidemiology of osteoarthritis in Japan : the ROAD study. *Clin Calcium* 21:821–825
  18. Mikkelsen WM, Duff IF, Dodge HJ (1970) Age-sex specific prevalence of radiographic abnormalities of joints of hands, wrists and cervical spine of adult residents of Tecumseh, Michigan, Community Health Study Area, 1962–1965. *J Chronic Dis* 23:151. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(70\)90092-5](https://doi.org/10.1016/0021-9681(70)90092-5)
  19. Master DL, Eubanks JD, Ahn NU (2009) Prevalence of concurrent lumbar and cervical arthrosis an anatomic study of cadaveric specimens. *Spine* 34:E272–E275. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e318195d10b>
  20. Zhang J-f, Song L-h, Wei J-n, Zhang A-l, Dong H-y, Wen H-y et al (2016) Prevalence of and risk factors for the occurrence of symptomatic osteoarthritis in rural regions of Shanxi Province, China. *Int J Rheum Dis* 19:781–789. <https://doi.org/10.1111/1756-185x.12470>
  21. Sun X, Zhen X, Hu X, Li Y, Gu S, Gu Y et al (2019) Osteoarthritis in the middle-aged and elderly in China: prevalence and influencing factors. *Int J Environ Res Public Health*. <https://doi.org/10.3390/ijerph16234701>
  22. Estudio Episer (2001) Prevalencia e impacto de las enfermedades reumáticas en la población adulta española. Madrid: Sociedad Española de Reumatología. [www.ser.es/wp-content/uploads/2018/06/Monografia\\_EPISER.pdf](http://www.ser.es/wp-content/uploads/2018/06/Monografia_EPISER.pdf)
  23. Carmona L, Ballina J, Gabriel R, Laffon A, Grp ES (2001) The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: results from a national survey. *Ann Rheum Dis* 60:1040–1045. <https://doi.org/10.1136/ard.60.11.1040>
  24. Seoane-Mato D, Sanchez-Piedra C, Silva-Fernandez L, Sivera F, Blanco FJ, Perez Ruiz F et al (2019) Prevalence of rheumatic diseases in adult population in Spain (EPISER 2016 study): aims and methodology. *Reumatol Clin* 15:90–96. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2017.06.009>
  25. Blanco FJ, Silva-Díaz M, Quevedo Vila V, Seoane-Mato D, Perez Ruiz F, Juan-Mas A et al (2020) Prevalence of symptomatic osteoarthritis in Spain: EPISER2016 study. *Reumatol Clin*. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2020.01.008>
  26. Seoane-Mato D, Sanchez-Piedra C, Silva-Fernandez L, Sivera F, Blanco FJ, Perez Ruiz F et al (2017) Prevalence of rheumatic diseases in adult population in Spain (EPISER 2016 study): aims and methodology. *Reumatol Clin*. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2017.06.009>
  27. Muraki S, Akune T, Oka H, Mabuchi A, En-Yo Y, Yoshida M et al (2009) Association of occupational activity with radiographic knee osteoarthritis and lumbar spondylosis in elderly patients of population-based cohorts: a large-scale population-based study. *Arthritis Rheum* 61:779–786. <https://doi.org/10.1002/art.24514>
  28. Hassett G, Hart DJ, Manek NJ, Doyle DV, Spector TD (2003) Risk factors for progression of lumbar spine disc degeneration—The Chingford study. *Arthritis Rheum* 48:3112–3117. <https://doi.org/10.1002/art.11321>
  29. National Health Survey [Internet]. National Statistics Institute (2017) Available from: [https://www.ine.es/dyngs/INEbase/en/operacion.htm?c=Estadistica\\_C&cid=1254736176783&menu=resultados&idp=1254735573175&tabs=1254736195650](https://www.ine.es/dyngs/INEbase/en/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176783&menu=resultados&idp=1254735573175&tabs=1254736195650)

**Publisher's Note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

## Authors and Affiliations

Maite Silva-Díaz<sup>1</sup>  · Francisco J. Blanco<sup>1,2</sup>  · Víctor Quevedo Vila<sup>3</sup> · Daniel Seoane-Mato<sup>4</sup> · Fernando Pérez-Ruiz<sup>5</sup> · Antonio Juan-Mas<sup>6</sup> · José M. Pego-Reigosa<sup>7</sup> · Javier Narváez<sup>8</sup> · Neus Quilis<sup>9</sup> · Raúl Cortés<sup>10</sup> · Antonio Romero Pérez<sup>11</sup> · Dolores Fábregas Canales<sup>12</sup> · Teresa Font Gayá<sup>13</sup> · Carolina Bordoy Ferrer<sup>13</sup> · Francisco Javier Prado-Galbarro<sup>14</sup> · Carlos Sánchez-Piedra<sup>4</sup> · Federico Díaz-González<sup>15,16</sup> · Sagrario Bustabad-Reyes<sup>16</sup> · on behalf of the Working Group Proyecto EPISER2016

- <sup>1</sup> Unidad de Investigación Clínica, Grupo de Investigación de Reumatología (GIR), Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), Sergas, Universidade da Coruña, A Coruña, Spain
- <sup>2</sup> Universidade da Coruña (UDC), Grupo de Investigación de Reumatología y Salud (GIR-S). Departamento de Fisioterapia, Medicina y Ciencias Biomédicas, Facultad de Fisioterapia,, Campus de Oza, A Coruña, España
- <sup>3</sup> Rheumatology Unit, Hospital Comarcal Monforte de Lemos, Monforte de Lemos, Lugo, España
- <sup>4</sup> Research Unit, Spanish Society of Rheumatology, Madrid, España
- <sup>5</sup> Rheumatology Department, Hospital Universitario Cruces, Baracaldo, Vizcaya, España
- <sup>6</sup> Rheumatology Department, Hospital Son Llàtzer, Palma de Mallorca, Baleares, España
- <sup>7</sup> Rheumatology Department, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Grupo IRIDIS, Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur (IISGS), Vigo, Pontevedra, España
- <sup>8</sup> Rheumatology Department, Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España
- <sup>9</sup> Rheumatology Department, Hospital General Universitario de Elda, Elda, Alicante, España
- <sup>10</sup> Rheumatology Department, Hospital General de Ontinyent, Ontinyent, Valencia, España
- <sup>11</sup> Rheumatology Department, Complejo Hospitalario de Jaén, Jaén, España
- <sup>12</sup> Rheumatology Department, Hospital de Barbastro, Barbastro, Huesca, España
- <sup>13</sup> Rheumatology Department, Hospital Comarcal de Inca, Inca, Baleares, España
- <sup>14</sup> Orphan Drug Laboratory, Biologic System Department, Metropolitan Autonomous University, Mexico City, Mexico
- <sup>15</sup> Department of Internal Medicine, Dermatology and Psychiatry, Universidad de La Laguna, La Laguna, Santa Cruz de Tenerife, España
- <sup>16</sup> Rheumatology Department, Hospital Universitario de Canarias, La Laguna, Santa Cruz de Tenerife, España



# Predictive modeling of therapeutic response to chondroitin sulfate/glucosamine hydrochloride in knee osteoarthritis

Francisco J. Blanco, María Camacho-Encina, Lucía González-Rodríguez, Ignacio Rego-Pérez, Jesús Mateos, Patricia Fernández-Puente, Lucía Lourido, Beatriz Rocha, Florencia Picchi, María T. Silva-Díaz, Marta Herrero, Helena Martínez, Josep Verges, Cristina Ruiz-Romero and Valentina Calamia 

## Abstract

**Background:** In the present study, we explored potential protein biomarkers useful to predict the therapeutic response of knee osteoarthritis (KOA) patients treated with pharmaceutical grade Chondroitin sulfate/Glucosamine hydrochloride (CS+GH; Droglican, Bioiberica), in order to optimize therapeutic outcomes.

**Methods:** A shotgun proteomic analysis by iTRAQ labelling and liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS/MS) was performed using sera from 40 patients enrolled in the Multicentre Osteoarthritis interVENTion trial with Sysadua (MOVES). The panel of proteins potentially useful to predict KOA patient's response was clinically validated in the whole MOVES cohort at baseline ( $n=506$ ) using commercially available enzyme-linked immunosorbent assays kits. Logistic regression models and receiver-operating-characteristics (ROC) curves were used to analyze the contribution of these proteins to our prediction models of symptomatic drug response in KOA.

**Results:** In the discovery phase of the study, a panel of six putative predictive biomarkers of response to CS+GH (APOA2, APOA4, APOH, ITIH1, C4BP $\alpha$  and ORM2) were identified by shotgun proteomics. Data are available via ProteomeXchange with identifier PXD012444. In the verification phase, the panel was verified in a larger set of KOA patients ( $n=262$ ). Finally, ITIH1 and ORM2 were qualified by a blind test in the whole MOVES cohort at baseline. The combination of these biomarkers with clinical variables predict the patients' response to CS+GH with a specificity of 79.5% and a sensitivity of 77.1%.

**Conclusions:** Combining clinical and analytical parameters, we identified one biomarker that could accurately predict KOA patients' response to CS+GH treatment. Its use would allow an increase in response rates and safety for the patients suffering KOA.

**Keywords:** chondroitin sulfate/glucosamine hydrochloride, knee osteoarthritis, predictive biomarkers, proteomics

Received: 25 January 2019; revised manuscript accepted: 17 July 2019.

## Introduction

To date, there is no effective pharmacological strategy to prevent osteoarthritis (OA) progression. Pain relief remains the primary unmet medical need. The efficacy of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), both nonselective and selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors (coxibs),

remains modest, with several issues concerning their safety and tolerability.<sup>1,2</sup> Because of these limitations, OA pain is poorly controlled.

A valuable treatment option for knee OA (KOA) is represented by symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis (SYSADOA). The GAIT

*Ther Adv Chronic Dis*

2019, Vol. 10: 1–12

DOI: 10.1177/

2040622319870013

© The Author(s), 2019.  
Article reuse guidelines:  
sagepub.com/journals-  
permissions

Correspondence to:

**Valentina Calamia**

Grupo de Investigación de Reumatología (GIR), Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), Sergas, Universidade da Coruña, Spain  
[valentina.calamia@sergas.es](mailto:valentina.calamia@sergas.es)

**Cristina Ruiz-Romero**

Unidad de Proteómica-Grupo de Investigación de Reumatología (GIR), Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), Sergas, Universidade da Coruña, Spain

Grupo Terapia Celular, CIBER-BBN/ISCIII, INIBIC-CHUAC, A Coruña, Spain  
[cristina.ruiz.romero@sergas.es](mailto:cristina.ruiz.romero@sergas.es)

**Francisco J. Blanco**

Unidad de Proteómica-Grupo de Investigación de Reumatología (GIR), Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), Sergas, Universidade da Coruña, Spain

RIER-Red de Inflamación y Enfermedades Reumáticas, INIBIC-CHUAC, A Coruña, Spain

Plataforma de Proteómica-PRB3-ProteoRed/ISCIII, INIBIC - A Coruña, Spain

Departamento de Fisioterapia, Medicina y Ciencias Biomédicas, Agrupación CICA-INIBIC, Universidad de A Coruña, A Coruña, Spain

[journals.sagepub.com/home/taj](http://journals.sagepub.com/home/taj)



Creative Commons Non Commercial CC BY-NC: This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 License (<http://www.creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits non-commercial use, reproduction and distribution of the work without further permission provided the original work is attributed as specified on the SAGE and Open Access pages (<https://us.sagepub.com/en-us/nam/open-access-at-sage>).

## Therapeutic Advances in Chronic Disease 10

**Maria Camacho-Encina**  
**Lucia González-Rodríguez**  
**Jesús Mateos**  
**Lucía Lourido**  
**Beatriz Rocha**  
**Florencia Picchi**  
 Unidad de Proteómica-  
 Grupo de Investigación  
 de Reumatología (GIR),  
 Instituto de Investigación  
 Biomédica de A Coruña  
 (INIBIC), Complejo  
 Hospitalario Universitario  
 de A Coruña (CHUAC),  
 Sergas, Universidade da  
 Coruña, Spain

**Ignacio Rego-Pérez**  
 Unidad de Genómica-  
 Grupo de Investigación  
 de Reumatología (GIR),  
 Instituto de Investigación  
 Biomédica de A Coruña  
 (INIBIC), Complejo  
 Hospitalario Universitario  
 de A Coruña (CHUAC),  
 Sergas, Universidade da  
 Coruña, Spain

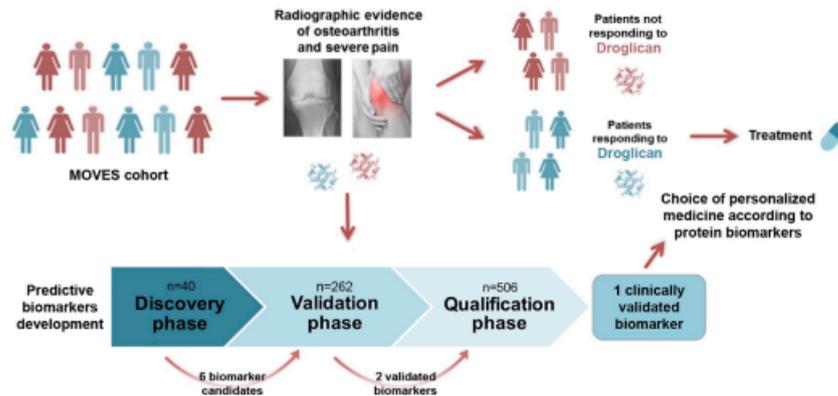
**Patricia Fernández-Puente**  
 Unidad de Proteómica-  
 Grupo de Investigación  
 de Reumatología (GIR),  
 Instituto de Investigación  
 Biomédica de A Coruña  
 (INIBIC), Complejo  
 Hospitalario Universitario  
 de A Coruña (CHUAC),  
 Sergas, Universidade da  
 Coruña, Spain

Plataforma de Proteómica-  
 PRB3-ProteoRed/SCIII,  
 INIBIC - A Coruña, Spain

**Maria T. Silva-Díaz**  
 Servicio de Reumatología,  
 Instituto de Investigación  
 Biomédica de A Coruña  
 (INIBIC), Complejo  
 Hospitalario Universitario  
 de A Coruña (CHUAC),  
 Sergas, Universidade da  
 Coruña, Spain

**Marta Herrero**  
**Helena Martínez**  
 R&D, Bioiberica S.A.U.,  
 Barcelona, Catalunya, Spain

**Josep Verges**  
 OAFI Foundation, Barcelona,  
 Catalunya, Spain



**Figure 1.** Graphical representation of the project. The different phases of the development of predictive biomarkers for knee osteoarthritis patients' stratification are illustrated.

trial was the first randomized, double-blind, placebo-controlled study to demonstrate the efficacy of the combination of glucosamine and chondroitin sulfate in the subgroup of patients with moderate-to-severe knee pain.<sup>3</sup> To complete that first study, the MOVES trial (Multicentre Osteoarthritis interVENTion trial with SYSADOA) was designed to confirm the noninferiority of chondroitin sulfate plus glucosamine hydrochloride (CS+GH) versus celecoxib (CLX) in reducing pain.<sup>4</sup> Both studies support that this combination of SYSADOA appears to be beneficial in the treatment of patients with KOA, offering a safe and effective alternative for those patients with cardiovascular or gastrointestinal conditions.

There are numerous options for assessing clinically relevant outcomes in OA, such as the Western Ontario and McMaster Universities (WOMAC) Osteoarthritis Index,<sup>5</sup> Lequesne Algofunctional Index,<sup>6</sup> Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS),<sup>7</sup> and the Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials and Osteoarthritis Research Society International (OMERACT-OARSI) Responder Index.<sup>8-10</sup> Biochemical measurements (in serum, urine, and synovial fluid) should be considered as additional tools to assess treatment efficacy allowing the identification of responder patients earlier during the disease progression. The right selection of KOA patient population, before starting a clinical trial, is mandatory, especially considering the heterogeneity of the

disease, which comprises a number of distinct phenotypes.<sup>11-13</sup> Phenotype identification should be focused on those subgroups that could influence drug response, allowing targeted interventions. In the last year, several studies have been carried out in order to identify clinically homogeneous KOA subgroups, such as those based on data from the OA Initiative (OAI).<sup>11,14,15</sup> The prediction of drug response based on the analysis of multiple clinical variables and 'omics' data is mandatory to accomplish the aim of precision medicine in rheumatology.<sup>16,17</sup> This will help the clinicians in decision-making for the management of KOA patients and ultimately benefit patients by matching their proteomic profiles to the most effective therapy available.

In the present study, we explored potential circulating protein biomarkers useful to predict the therapeutic response of KOA patients treated with pharmaceutical grade Chondroitin Sulfate plus Glucosamine Hydrochloride (CS+GH, Droglican®, Bioiberica), in order to optimize therapeutic outcomes in OA (Figure 1). We evaluated the ability of responder criteria based on the WOMAC index and the OMERACT-OARSI responder index to correctly classify KOA patients according to their unique protein profile at baseline. The results of this study, which define predictors of treatment response to pharmaceutical grade CS+GH, could represent a useful tool to support clinical decision-making in KOA.

## Materials and methods

### Study participants

Participants from the MOVES cohort were included in this study.<sup>4</sup> Eligible patients for this cohort were  $\geq 40$  years of age, with a diagnosis of primary KOA according to the American College of Rheumatology, with radiographic evidence of the disease (Kellgren and Lawrence grade 2 or 3) and severe pain (WOMAC pain score  $\geq 301$  on a 0–500 scale) at inclusion. Patients were randomized to receive 400 mg CS plus 500 mg GH (Droglican, Bioiberica) three times a day, or 200 mg Celecoxib (CLX) every day for 6 months. The primary outcome was the mean decrease in WOMAC pain from baseline to 6 months (expressed as 20, 30, 50 or 70% reduction). Patients were classified as responders (R) and nonresponders (NR) according to the WOMAC pain score (W20, W30, W50 or W70) and the OARSI-OMERACT criteria recorded at the end of the trial (after 6 months of treatment). The trial was performed according to the ethical principles of the Declaration of Helsinki and good clinical practice. All patients read and signed the informed consent, which specified the use of data/samples for research scope. The research protocol (EudraCT number: 2010-024010-61) was approved by the local Ethics Committee (Comité Ético de Investigación Clínica Parc de Salut MAR, Cataluña, Spain) and authorized by the Spanish Agency of Medicines and Medical Devices (AEMPS) (3004/RG60043).

### Discovery phase

The shotgun proteomic analysis was performed on serum pools from a representative group of the CS+GH cohort (40 samples) and consisted on two independent four-plex iTRAQ-based quantitative proteomic analyses. The workflow of this step is summarized in Supplementary Figure S1. Each sample for the analysis was obtained by pooling equal amounts of serum from five individuals (a total of eight pools), in order to reduce the inter-individual variability inherent to this type of samples. Four subgroups of patients were analyzed in this phase: WOMAC 20, WOMAC 70 and OARSI responders and nonresponders to CS+GH treatment, each of them including 10 patients (randomized in 2 pools of 5 patients per group).

The top-14 most abundant serum proteins were removed from the pooled samples by immunoaffinity liquid chromatography, using a commercial

column (MARS Hu-14, Agilent Technologies, Palo Alto, CA, USA). Then, the concentration of proteins in the samples was quantified, and equal amounts (approximately 50  $\mu$ g) were digested with trypsin. The resultant peptide extracts were differentially labeled using the iTRAQ reagents (Supplementary Figure S1), following the manufacturer's instructions (Sciex, Vienna, Austria) and a protocol previously described by our group.<sup>18</sup> Briefly, aliquots of the labeled samples were combined and cleaned with POROS R2 resin. The peptide mixture was resolved first by reversed phase chromatography at basic pH using a C18 column (Zorbax Extend C18, 100  $\times$  2.1 mm id, 3.5  $\mu$ m, 300 Å, Agilent) in a HP1200 system (Agilent, Palo Alto, CA, USA), with a flow rate of 0.2 ml/min. A total of 16 fractions were collected from each injection, which were desalted and then loaded onto a reversed phase column C18 (Integrat C18, Proteoep™ II, 75  $\mu$ m id, 10.2 cm, 5  $\mu$ m, 300 Å, New Objective, Woburn, MA, USA) to carry out a second separation at constant flow of 350 nl/min. The microfractions were collected and spotted onto MALDI plates using a SunCollect MALDI Spotter (SunChrom Wissenschaftliche Geräte, Friedrichsdorf, Germany).

The acquisition of mass spectrometry (MS) data was performed in positive ion mode using 4800 MALDI-TOF/TOF analyzer and 4000 series Explorer program 3.5.1. Mass spectra between  $m/z$  800 and 4000 were acquired for each fraction using 1500 laser shots and processed with internal calibration (Angiotensin 3 fmol/spot with  $m/z$  of 1046.50 diluted in the matrix). After mass screening, precursors were automatically selected and fragmented with air in the collision chamber with energy of 1 kV. Those 25 ions with stronger intensity and signal/noise (S/N) above 80, excluding typical trypsin autolysis peaks and matrix signals, were selected as precursors for acquiring MS/MS spectra. For this process, a higher laser intensity and 2000 shots per spot were used. The identification of proteins was performed with ProteinPilot v4.5 program (Sciex) and the Paragon algorithm, using trypsin as digestion agent and iodoacetamide as fixed modification of cysteines. Each MS/MS spectrum was searched against the database Uniprot/Swissprot (2015\_05 release version) for the species *Homo sapiens*. Only proteins identified with at least 95% confidence or a ProtScore above 1.3 were taken into account. The program also provided data relative to the quantification between each of the samples, and

changes were considered significant with a ratio  $\geq 1.2$  or  $\leq 0.8$  and a  $p$ -value  $\leq 0.05$ .

#### Validation phase

In the validation phase, the specificity and sensitivity of a panel of six putative predictive biomarkers were evaluated by enzyme-linked immunosorbent assays (ELISAs) on the whole CS+GH cohort ( $n=262$ ). Among 56 putative biomarkers from the discovery step, we selected the six best candidates to be validated following one of these criteria: proteins with the highest iTRAQ ratios or proteins modulated according to more than one responder criteria. All the ELISA kits were from Cloud-Clone Corp. (Houston, TX, USA). Serum samples were diluted in PBS 0.01 M (pH=7.4) as follows: for APOA4, 1000-fold; for C4BPa, 10,000-fold; for ITIH1 and ORM2, 20,000-fold; for APOA2, 50,000-fold; and for APOH, 100,000-fold.

#### Qualification phase

In the last phase of the study, proteins that were altered in the validation analyses were selected for the qualification step: inter-alpha-trypsin inhibitor (ITIH1) and  $\alpha$ 1-glycoprotein-2 (or orosomucoid 2, ORM2) as predictive marker of responsiveness to CS+GH. A total of 506 samples from the whole MOVES cohort at baseline (both groups of treatment, CS+GH and CLX) were analyzed in this phase.

#### Statistical analysis

In the discovery phase, statistical tools from the ProteinPilot software version 4.5 were employed for the identification of the proteins, and their relative quantification between the conditions that were compared (R *versus* NR). The ProteinPilot software employs two different algorithms: one to perform protein identification (Paragon™ algorithm) and the other to determine the minimal set of confident protein identifications (Pro Group™ algorithm). Once the identity of the protein was confirmed (Detected Protein Threshold >95%, Unused ProtScore >1.3), the ratios of the peak areas of iTRAQ reporter ions were calculated in order to compare the relative abundance of the proteins identified in the samples. Data were normalized for loading error by bias, assuming the samples are combined in 1:1 ratios. Peak areas for the iTRAQ reagent(s) and control were also corrected to remove background ion signal by

applying the background correction option. Only those changes with a  $p$  value  $\leq 0.05$  and a ratio  $\geq 1.2$  (or  $\leq 0.8$ ) were considered statistically significant. The Proteomics System Performance Evaluation Pipeline (PSPEP) software was used independently to calculate false discovery rates (FDR). The MS proteomics data have been deposited to the ProteomeXchange Consortium via the PRIDE partner repository with the dataset identifier PXD012444.<sup>19</sup>

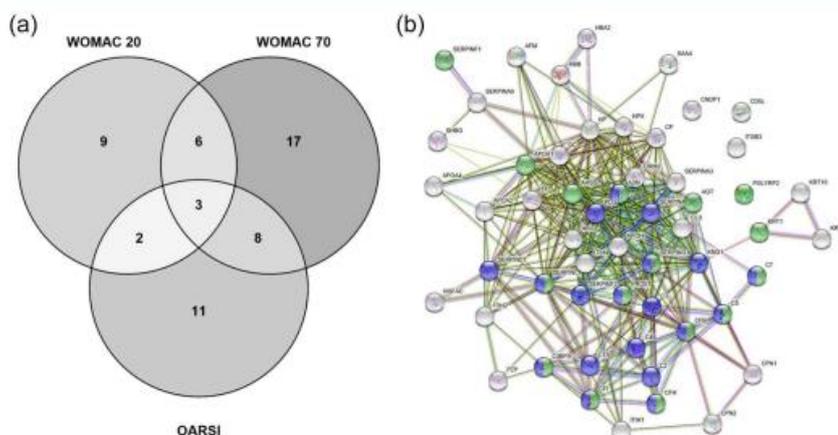
In the validation phase, comparisons between the two groups (R and NR) were performed by a Mann-Whitney U-test. Spearman correlation coefficients were used to describe the association between two variables (clinical, analytical and response variables) and Chi-square test to compare proportions. To evaluate the ability of serum proteins to predict drug response, areas under the curve (AUC) were computed and receiver operating characteristic (ROC) curves were plotted. A multivariate logistic regression analysis was performed to determine significant and independent contributions of specific variables, recorded at baseline by the MOVES investigation group, to drug response. Multivariate models included all covariates with associations from the univariate models with a  $p$  value  $\leq 0.20$ . All reported  $P$  values were two-tailed, with a  $p$  value  $\leq 0.05$  indicating statistical significance. Data from this study were analyzed using SPSS version 24 and R statistics (SPSS, Chicago, IL, USA). Our study fully complies with the TRIPOD guidelines for the development and validation of prediction models.

## Results

#### Identification and validation of predictive markers of response to CS+GH

In the discovery phase, 56 proteins showed a statistically significant modulation in at least one of the responders' group (R) to CS+GH (Figure 2a and Supplementary Table S1) compared with the nonresponders (NR). Functional analysis revealed that they were related mainly to inflammatory processes and complement activation (Figure 2b).

Six proteins were chosen for validation in the CS+GH group of the MOVES cohort at baseline ( $n=262$ ) following the selection criteria described in *Materials and methods*: alpha-1-acid glycoprotein 2 (ORM2), inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain H1 (ITIH1), apolipoprotein AII (APOA2),



**Figure 2.** Results from the Discovery Phase. (a) Venn diagram: 56 proteins identified by shotgun proteomic analysis as significantly altered in the baseline serum of the responders to CS+GH according to the WOMAC (20 and 70) and OMERACT-OARSI criteria are represented. (b) Functional analysis: protein network visualization of the differential proteins by STRING software (<http://string-db.org/>). Proteins in green are involved in the regulation of inflammatory response; proteins in violet are involved in complement and coagulation cascades.

apolipoprotein A-IV (APOA4), C4b-binding protein alpha chain (C4BPa) and beta-2-glycoprotein 1 (APOH).

Nonparametric tests were performed for each group of response to CS+GH: OARSI, WOMAC20, WOMAC30, WOMAC50 and WOMAC70. Statistical analysis revealed that ORM2 showed a significant decrease at baseline in OARSI responders compared with nonresponders ( $19,282 \pm 123,260 \mu\text{g/ml}$  ( $n=162$ ) *versus*  $26,158 \pm 20,158 \mu\text{g/ml}$  ( $n=44$ ) (Figure 3).

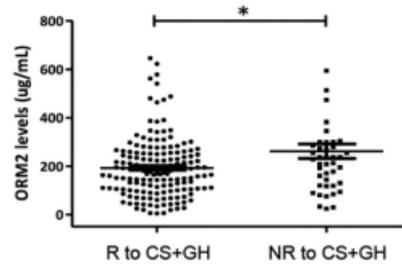
Nonparametric analysis showed decreased levels of ITIH1 at baseline in the OARSI R group compared with NR ( $1759 \pm 874 \mu\text{g/ml}$  ( $n=162$ ) *versus*  $2169 \pm 1157 \mu\text{g/ml}$  ( $n=44$ )) ( $p=0064$ , data not shown).

No statistically significant differences were found for the other response groups.

Taking into account the results obtained, we then analyzed by a blind test the levels of ORM2 and ITIH1 in the whole cohort at baseline ( $n=506$ ). Interestingly, no modulation was observed in the CLX group in any of the response subgroups (Supplementary Figure S2).

#### Predictive biomarkers qualification

Next, we moved to the qualification step and we explored the predictive value of all the clinical and analytical variables recorded at the beginning of the study by the MOVES group in a Multivariate Logistic Regression Analysis (Supplementary Table S2). Patients with KOA participating in the MOVES trials showed no statistically significant differences, at baseline, in their overall health status as measured by both arthritis-specific and general evaluations (Supplementary Table S3). When we explored the possible associations between important KOA risk factors (such as gender, age, BMI) and the selected markers, we found a statistically significant association between three proteins (APOA2, APOH, C4BPa) and age (Spearman's rank correlation coefficient:  $-0.214$ ;  $-0.157$ ;  $-0.147$ ). We also found a statistically significant association between APOA2 and BMI (Spearman's rank correlation coefficient:  $-0.134$ ), while the association between APOA2 and gender showed a  $p$  value of 0.058. The other associations were not significant. When we considered clinical parameters like K/L grade, stiffness or joint swelling /effusion, we found a statistically significant association between APOA2 ( $p=0.0004$ ), APOA4 ( $p=0.0028$ ) and ITIH1 ( $p=0$ ) and K/L grade. For ORM2, the  $p$  value was 0.0055. No



**Figure 3.** Results from the Validation Phase. Levels of ORM2 in OARSIS responders (R, n=162) vs nonresponders (NR, n=44) in CS+GH group (\* $p=0.042$ ).

association was found for the other parameters. Going deeper into the analysis, those variables that were significant in the univariate analysis were included in the regression model, while those variables that were significant in the univariate analysis but showed a strong correlation with others were discarded (Supplementary Table S4). Other variables that could improve the predictive power of our regression model were also added following a step-wise method. Finally, we observed that seven of the variables recorded at baseline significantly influence OARSIS patients' response to CS+GH treatment (Table 1). These were five clinical [Global Assessment of Disease by Patient (GAPS), Eqpd pain score from EuroQol-55, joint effusion, precondition metabolic disorder and BMI] and two analytical (eosinophils, haemoglobin) variables. The regression model calculated including these variables showed a good predictive power [AUC = 0.806 (0.730–0.881),  $p=0.007$ ]. As shown in Table 1, when we add the baseline ORM2 as covariate in the model for CS+GH response, the OR was 0.996 [(0.993–0.999)  $p=0.007$ ]. A ROC curve was performed to quantify the overall ability of ORM2 as predictive biomarker to classify OARSIS R and NR to CS+GH correctly. As shown in Figure 4, the inclusion of ORM2 levels at baseline in our predictive model increases the AUC from 0.806 up to 0.843 [(0.781–0.906)  $p=0.000$ ].

We also explored the possible interactions present between ORM2 and other variables in the multivariate model. We found statistically significant interactions between GAPS:ORM2 ( $p=0.0007$ )

and haemoglobin:ORM2 ( $p=0.0014$ ). However, their inclusion in the model did not improve its predictive capacity, the previous one being equally good and easier to interpret.

When we considered the seven previous baseline features that significantly influence OARSIS patients' response, and included baseline ITIH1 as covariate, we found a specific interaction between response to CS+GH and baseline protein levels ( $p=0.013$ ) thus increasing the power of the prediction model up to AUC=0.823 (Supplementary Figure S3). In ORM2 + ITIH1 model we observed a marked improvement in ROC curve from 0.806 up to 0.841 [(0.778–0.903)  $p=0.000$ ] (Supplementary Figure S3). However, the ORM2 model still remained the best predictive model of response to CS+GH treatment (AUC=0.843).

### Discussion

Currently, OA is considered a disorder with different phenotypes, and characterization of the diverse subtypes of OA presents new opportunities for developing targeted therapies.<sup>20</sup> Biomarkers can be used not only in the process of drug development, but also in assessment of individual patient's response to treatment. On the one hand, it is believed that by implementing biomarkers for screening of drug candidates in early clinical development phases (*in vitro* and preclinically), potential safety issues can be addressed in advance, allowing more efficient and less costly trials *via* a reduction in study size and length. On the other hand, by evaluating the biomarker, clinicians will be able to conclude whether the treatment has the desired effect or not. According to the BIPED classifications,<sup>21,22</sup> in this study, we focused on 'Prognostic/Predictive (P)' biomarkers. A predictive biomarker is a baseline characteristic that categorizes certain patient populations that are more likely to respond to a drug therapy or to avoid specific adverse events. The primary objective of this study was to identify subpopulations of responsive subjects in order to optimize therapeutic outcomes in OA.

Although there are no blood tests specific for OA, certain tests can help rule out other causes of joint pain, such as rheumatoid arthritis. In recent years, a number of studies have attempted to use proteomic approaches for the discovery of new

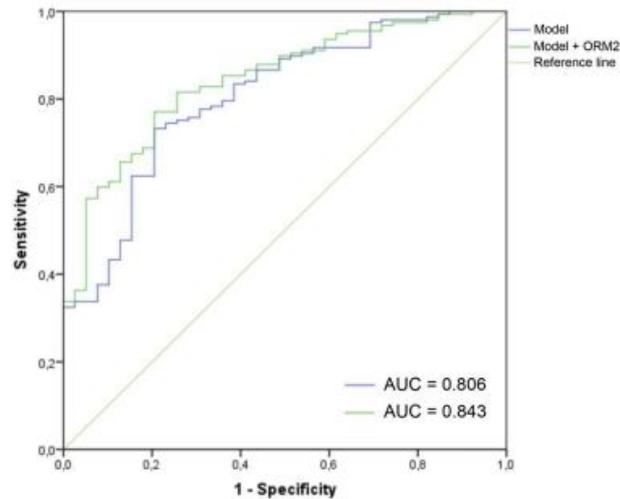
**Table 1.** Multivariate logistic regression analysis including those variables recorded at baseline and resulted significantly associated with CS+GH response in the univariate analyses.

Variable	R (n = 162)	NR (n = 44)	p Value	OR	IC 95%
BMI	30.762 ± 5.97 kg/m <sup>2</sup>	31.950 ± 5.52 kg/m <sup>2</sup>	0.013	0.911	0.847–0.980
GAPS	69.72 ± 16.77	64.27 ± 17.70	0.000	1.057	1.027–1.089
Eosinophils (blood)	3.00 ± 1.81 mm <sup>3</sup>	2.26 ± 1.32 mm <sup>3</sup>	0.010	1.551	1.113–2.162
Haemoglobin (blood)	8.78 ± 0.69 g/dl	8.45 ± 0.69 g/dl	0.000	4.194	1.996–8.809
Eqpd score pain	2.21 ± 0.41	2.34 ± 0.48	0.002	0.170	0.55–0.553
Metab dis (prev)	18.5%	13.6%	0.026	3.317	1.158–9.502
Joint effusion	5.6%	11.4%	0.047	0.222	0.050–0.980
ORM2	192.82 ± 123.26 µg/ml	261.58 ± 201.58 µg/ml	0.007	0.996	0.993–0.999

BMI, bone mass index; GAPS, global assessment of disease by patient; Eqpd score pain, Eqpd score pain from EuroQol-55; Metab dis (prev), precondition Metabolic Disorder; R, responders; NR, nonresponders; OR, odds ratio; IC, confidence interval. Where appropriate, mean values ± standard deviation are shown.

biomarkers for early OA diagnosis.<sup>23–25</sup> To date, many different biomarkers have been tested,<sup>26</sup> but none has yet been qualified for OA. Most studies have focused on testing whether the biomarkers can differentiate OA patients from healthy controls (diagnostic biomarkers) or whether they are associated with disease progression (prognostic biomarkers). However, despite the great need for developing biomarkers that can be used for treatment response or patient stratification/phenotyping, to date there are no studies that investigate their value to predict response. To date, there is no evidence of existing treatment guiding markers for such disease. We consider that this is the first study arising from a randomized clinical trial in KOA in which one of the main objectives was to evaluate a treatment selection marker. To our knowledge, this is the first work to combine proteomic tools (iTRAQ labeling and nanoLC-MALDI-MS) with clinical parameters to discover potential biomarkers for predicting drug response in KOA patients. In this study, we followed the workflow summarized in Figure 1 according to the guidelines accepted by the FDA and EMA for biomarker development: from the preliminary phase of biomarker discovery to the qualification phase going through verification and validation

steps. The main results obtained are illustrated in Figure 5. Briefly, a shotgun proteomics strategy has been followed to identify circulating proteins with biomarker value for predicting the response of KOA patients to CS+GH treatment. With this objective, a proteomic screening was carried out on a representative set of serum samples from the MOVES cohort. In the first phase of the study, 56 proteins with different expression patterns in the sera of responders and nonresponders to CS+GH were successfully identified. Among them, we selected proteins to be validated on the basis of their iTRAQ ratios and their reproducibility (proteins altered in more than one subgroups of response). Thus, six proteins were chosen as putative predictive biomarkers for CS+GH treatment (Figure 5). Due to the results obtained in the validation phase, two proteins were selected for the qualification step using samples from the whole MOVES cohort: ORM2 and ITIH1. ORM2 is a protein involved in a pivotal process strictly related to OA pathophysiology: inflammation.<sup>27</sup> ITIH1 has been recently described as candidate circulating protein biomarker useful to support the diagnosis of radiographic KOA.<sup>24</sup> The results obtained confirmed the specificity of ORM2 in predicting response to CS+GH treatment, showing no



**Figure 4.** Predictive model of response to CS+GH. ROC curve for CS+GH and OARS response group, created using values predicted by logistic regression with markers considered as predicted variables, and with or without ORM2 as covariate. The best trade-offs in Model + ORM2 between specificity and SENSITIVITY were 82.70% and 66.70%, respectively.

statistically significant modulation in the Celecoxib group (Supplementary Figure S2).

To complete the clinical validation of our study, we moved to the last step of predictive modeling of therapeutic response in KOA, in which we combined commonly available clinical and analytical variables with proteomics measurements in order to stratify KOA patients into responders and nonresponders to CS+GH treatment. Using ROC curve analysis and prediction modeling, we showed that serum concentration of ORM2 at baseline combined with seven variables (five clinical and two analytical) could efficiently predict patients' response to pharmaceutical grade CS+GH with a specificity of 79.5% and a sensitivity of 77.1%, respectively.

To our knowledge, this is the very first study investigating the serum ORM2 differences among responders and nonresponders to CS+GH, measured retrospectively using samples collected at baseline. Our results provide a clear evidence for the role of ORM2 in KOA and its potential value as a molecular signature to predict which patients will benefit from CS+GH treatment.

Serum ORM2 levels are significantly different between patients with and without symptomatic amelioration that potentially can serve as a differentiating factor from the predictive biomarker perspective. Orosomuroid 2 (ORM2), also known as alpha-1-acid glycoprotein 2 (AGP2), is a member of the acute-phase protein family. There are two isoforms of ORM in human (ORM1 and ORM2) being the constitutive level of ORM1 much higher (fivefold) than ORM2. ORM2 functions as transport protein in the blood stream. It is considered one of the most important drug-binding proteins in plasma and may have important pharmacokinetic implications in clinical therapy. It is well recognized that changes in ORM concentration could potentially alter the free fraction of many drugs in plasma or at their target sites, and eventually affect their pharmacokinetic disposition and pharmacological action, which leads in many cases to treatment failure.<sup>28</sup> Moreover, given that an increasing number of drugs have been shown to bind preferentially to an ORM2 variant, a better understanding of this unique interaction may provide great benefit for drug discovery and development.<sup>29</sup> In this context, we could speculate that the higher



**Figure 5.** Predictive modeling of therapeutic response in knee osteoarthritis. Steps from the discovery phase to clinical application.

concentration of ORM2 founded in the NR group could, in part, explain the worse response of these patients to CS+GH treatment. However, further experiments should be done to confirm this hypothesis. ORM2 also modulates the activity of the immune system during the acute-phase reaction, although its function in peripheral tissues needs further investigation. ORM2 is increased under certain stress conditions. It is not specific to OA, being also elevated in other inflammatory diseases like rheumatoid arthritis or Crohn's disease.<sup>30</sup> Therefore, its association with CS+GH response could explain the pleiotropic effects of CS, which has shown an effect in different chronic inflammatory conditions.<sup>31</sup> At first glance, ORM2 could be considered a descriptive biomarker because it reflects the state of the disease but is not directly involved in OA pathogenesis. An increase of serum ORM level has been observed in obese humans.<sup>32</sup> Further studies demonstrated that this increase is correlated with BMI, body fat mass, serum leptin and glucose level, suggesting that ORM might participate in the regulation of energy balance.<sup>33,34</sup> Sun and colleagues confirmed the role of ORM as a negative feedback molecule in energy homeostasis and a novel target for the management of obesity and related metabolic disorders.<sup>35</sup> In this scenario, ORM2 could acquire a more important value as mechanistic biomarker, since alterations in metabolic pathways and energy production are well documented features of metabolic OA phenotype.<sup>15,36,37</sup>

Although the value of the diagnostic and prognostic information that ORM2 provides could be limited, this protein clearly showed its specificity for predicting drug response to CS+GH treatment, especially when combined with other clinical and analytical variables (Table 1). Among the seven variables that were included in our predictive model, some seem especially relevant for predicting CS+GH response in KOA patients. Patients with a precondition of metabolic disorder respond

better to pharmacotherapy (OR=3.317), dislipaemia being the most frequent condition among the OARSI response subgroup (67%). Conversely, patients with higher BMI present higher values of ORM2, in accordance with previous data by Alfadda and colleagues,<sup>33</sup> and show a worse response to CS+GH treatment (OR=0.911). Our data also demonstrated that eosinophils and haemoglobin levels in blood directly correlate with treatment response (OR = 1.551 and OR=4.194, respectively). In the OA field, an understanding of the potential significance of results obtained in routine blood tests, including the parameters eosinophils and haemoglobin, is often difficult, due mainly to the substantial variability across distinct laboratories and countries. In this context, our results support those from Walker and colleagues about the need to advise clinicians as to when to monitor OA patient's haemoglobin levels could be appropriate.<sup>38</sup> Another important point raised by this study concerns the presence of joint effusion at the beginning of the trial. KOA patients presenting joint effusion are likely to not respond adequately to CS+GH treatment (OR = 0.222). On the contrary, global assessment of disease by patient (GAPS) values directly correlate with CS+GH response in the OARSI subgroup (OR=1.057), as shown in Table 1.

In this study, we also evaluated the ability of responder criteria based on the WOMAC index and the OMERACT-OARSI responder index to correctly classify KOA patients according to their unique protein profile at baseline. We compared the results of the analyses based on WOMAC and OMERACT-OARSI index to determine whether the application of different criteria influences data interpretation. The OARSI task force proposed that pain should be the primary outcome variable in trials of OA agents based on symptoms.<sup>39</sup> For this reason, the primary outcome measure of the MOVES trial was defined as the mean decrease in WOMAC pain subscale from baseline to 6 months,

expressed as 20, 30, 50, and 70% of decrease. In this study, we also considered the OMERACT-OARSI set of responder criteria for evaluating KOA patients' response to symptomatic therapies as suggested by Pham and colleagues.<sup>8</sup> These latter criteria are based on a combination of percentage and absolute changes in one or more variables including pain, physical function, and patient global assessment.<sup>8</sup> Of the 262 randomized patients, 188 achieved a WOMAC20 response at the end of the study after 6 months of treatment with CS+GH. Higher response levels have been more difficult to achieve: 172 achieved WOMAC30, 129 achieved WOMAC50, and 65 achieved WOMAC70 response, respectively. Finally, 171 of the 262 randomized KOA patients achieved an OMERACT-OARSI response after 6 months of treatment with CS+GH. Statistically significant differences have been detected at this level.

Briefly, our predictive or 'prescriptive' model provides a forecast of the potential for a KOA patient to respond, favourably or unfavourably, to the specific treatment object of this study. Undoubtedly, the classification model described in this study present several advantages. The use of clinical and analytical parameters routinely available strengthens the practical relevance of our analyses to stratify KOA patients. The implementation of ORM2 assay for predictive protein biomarker determination should not limit the clinical applicability of our classification model for the management of KOA patients. Identifying homogenous subgroups of responders and nonresponders to CS+GH, by the combination of clinical and analytical information, might improve treatment allocation for these patients. However, our study also presents some limitations. The cross-validation of our prediction model in another cohort of KOA patients treated with CS+GH would be desirable. Another critical point to be kept in mind is that the present results have been obtained with pharmaceutical grade CS+GH. Hence, our results cannot be generalized to lower quality compound mixtures of different source and grade of purity, generally present in nutraceuticals such those commercially available as dietary supplements in the United Kingdom and the United States,<sup>40</sup> or to the individual components themselves. Furthermore, using combinations of structural and protein biomarkers in stratification for intervention would be

of great impact to aid targeted intervention in KOA. In this study, it was not possible to address this aspect due to the shortness of the follow-up period and the questionable structural effect of both treatments, which are symptomatic drugs for OA.

### Conclusions

In conclusion, this study has succeeded in classifying groups of KOA patients characterized by specific clinical and analytical characteristics that could efficiently respond to CS+GH. Overall, the results obtained at baseline indicate that ORM2 is a useful biomarker for predicting drug response to CS+GH in KOA patients.

### Authors Contributions

VC, FJB, JV, MH, HM, and CRR conceived and designed the study. VC, JM and PFP realized shotgun experiments. VC, MCE, LGR, LL, BR and MTSD collected samples and realized validation experiments. IRP, FP and VC performed statistical analysis. VC and CRR supervised all the experiments and drafted the article. All authors performed review/editing of the manuscript and approved the final version before submission.

### Funding

The author(s) disclosed receipt of the following financial support for the research, authorship, and publication of this article: MCE is supported by the Xunta de Galicia and the European Union [European Social Fund (ESF)] through a predoctoral fellowship (IN606A-2016/012). LGR is supported by an FPU grant from the Ministerio de Educación, Cultura y Deporte (Spain). LL and BR are supported by postdoctoral grants from the Xunta de Galicia (IN606B-2016/004 and IN606B-2016/004, respectively). IRP and CRR are supported by the Miguel Servet program contract from Fondo Investigación Sanitaria (Spain). This study was partially funded by Bioiberica SA, Barcelona, Spain. The sponsor provided serum samples free of charge and met some of the expenses that arose during the course of the study. This work was also funded by grants from Fondo Investigación Sanitaria-Spain (PI14/01707, PI16/02124, PI17/00404, DTS17/00200, CIBER-CB06/01/0040 and RETIC-RIER-RD16/0012/0002). The Proteomics Unit belongs to ProteoRed, PRB3- ISCIII (PT13/0001 and PT17/0019/0014).

**Conflict of interest statement**

The author(s) declared following potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article: FJB has received grants (for clinical trials, conferences, advisory work, and publications) from Abbvie, Amgen, Bioiberica, Bristol Mayer, Celgene, Celltrion, Cellerix, Grunenthal, Gebro Pharma, Lilly, MSD, Merck Serono, Pfizer, Pierre-Fabra, Roche, Sanofi, Servier, Tedec-Meiji and UCB. MH and HM are employees of Bioibérica, SA. Authors declare they have no other conflicts of interest.

**ORCID iD**

Valentina Calamia  <https://orcid.org/0000-0003-2441-8834>

**Supplemental material**

Supplemental material for this article is available online.

**References**

- Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, *et al.* Cardiovascular safety of celecoxib, naproxen, or ibuprofen for arthritis. *N Engl J Med* 2016; 375: 2519–2529.
- Pepine CJ and Gurbel PA. Cardiovascular safety of NSAIDs: additional insights after PRECISION and point of view. *Clin Cardiol* 2017; 40: 1352–1356.
- Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, *et al.* Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med* 2006; 354: 795–808.
- Hochberg MC, Martel-Pelletier J, Monfort J, *et al.* Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 37–44.
- Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, *et al.* Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol* 1988; 15: 1833–1840.
- Lequesne MG, Mery C, Samson M, *et al.* Indexes of severity for osteoarthritis of the hip and knee. Validation – value in comparison with other assessment tests. *Scand J Rheumatol Suppl* 1987; 65: 85–89.
- Roos EM, Roos HP, Lohmander LS, *et al.* Knee injury and osteoarthritis Outcome Score (KOOS) – development of a self-administered outcome measure. *J Orthop Sports Phys Ther* 1998; 28: 88–96.
- Pham T, Van Der Heijde D, Lassere M, *et al.* Outcome variables for osteoarthritis clinical trials: The OMERACT-OARSI set of responder criteria. *J Rheumatol* 2003; 30: 1648–1654.
- Pham T, van der Heijde D, Altman RD, *et al.* OMERACT-OARSI initiative: Osteoarthritis Research Society International set of responder criteria for osteoarthritis clinical trials revisited. *Osteoarthritis Cartilage* 2004; 12: 389–399.
- Manno RL, Bingham CO, Paternotte S, *et al.* OARSI-OMERACT initiative: defining thresholds for symptomatic severity and structural changes in disease modifying osteoarthritis drug (DMOAD) clinical trials. *Osteoarthritis Cartilage* 2012; 20: 93–101.
- Van der Esch M, Knoop J, Van der Leeden M, *et al.* Clinical phenotypes in patients with knee osteoarthritis: a study in the Amsterdam osteoarthritis cohort. *Osteoarthritis Cartilage* 2015; 23: 544–549.
- Driban JB, Sitler MR, Barbe MF, *et al.* Is osteoarthritis a heterogeneous disease that can be stratified into subsets? *Clin Rheumatol* 2010; 29: 123–131.
- Felson DT. Identifying different osteoarthritis phenotypes through epidemiology. *Osteoarthritis Cartilage* 2010; 18: 601–604.
- Knoop J, Van der Leeden M, Thorstensen CA, *et al.* Identification of phenotypes with different clinical outcomes in knee osteoarthritis: data from the Osteoarthritis Initiative. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63: 1535–1542.
- Dell'Isola A and Steultjens M. Classification of patients with knee osteoarthritis in clinical phenotypes: data from the osteoarthritis initiative. *PLoS One* 2018; 13: e0191045.
- Kraus VB. Biomarkers as drug development tools: discovery, validation, qualification and use. *Nat Rev Rheumatol* 2018; 14: 354–362.
- Ruiz-Romero C and Blanco FJ. Proteomics role in the search for improved diagnosis, prognosis and treatment of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2010; 18: 500–509.
- Fernández-Puente P, Mateos J, Fernández-Costa C, *et al.* Identification of a panel of novel serum osteoarthritis biomarkers. *J Proteome Res* 2011; 10: 5095–5101.

19. Vizcaino JA, Csordas A, del-Toro N, *et al.* 2016 update of the PRIDE database and its related tools. *Nucleic Acids Res* 2016; 44: 447–456.
20. Bijlsma JW, Berenbaum F and Lafeber FP. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet* 2011; 377: 2115–2126.
21. Bauer DC, Hunter DJ, Abramson SB, *et al.* Classification of osteoarthritis biomarkers: a proposed approach. *Osteoarthritis Cartilage* 2006; 14: 723–727.
22. Kraus VB, Burnett B, Coindreau J, *et al.* Application of biomarkers in the development of drugs intended for the treatment of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2011; 19: 515–542.
23. Lourido L, Calamia V, Mateos J, *et al.* Quantitative proteomic profiling of human articular cartilage degradation in osteoarthritis. *J Proteome Res* 2014; 13: 6096–6106.
24. Lourido L, Ayoglu B, Fernández-Tajes J, *et al.* Discovery of circulating proteins associated to knee radiographic osteoarthritis. *Sci Rep* 2017; 7: 137.
25. Fernández-Puente P, Calamia V, González-Rodríguez L, *et al.* Multiplexed mass spectrometry monitoring of biomarker candidates for osteoarthritis. *J Proteomics* 2017; 152: 216–225.
26. Bay-Jensen AC, Thudium CS and Mobasheri A. Development and use of biochemical markers in osteoarthritis: current update. *Curr Opin Rheumatol* 2018; 30: 121–128.
27. Bonnet CS and Walsh DA. Osteoarthritis, angiogenesis and inflammation. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: 7–16.
28. Luo Z, Lei H, Sun Y, *et al.* Orosomucoid, an acute response protein with multiple modulating activities. *J Physiol Biochem* 2015; 71: 329–340.
29. Huang Z and Ung T. Effect of alpha-1-acid glycoprotein binding on pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Curr Drug Metab* 2013; 14: 226–238.
30. Park YJ, Yoo SA, Hwang D, *et al.* Identification of novel urinary biomarkers for assessing disease activity and prognosis of rheumatoid arthritis. *Exp Mol Med* 2016; 48: e211.
31. du Souich P, García AG, Vergés J, *et al.* Immunomodulatory and anti-inflammatory effects of chondroitin sulphate. *J Cell Mol Med* 2009; 13: 1451–1463.
32. Lee YS, Choi JW, Hwang I, *et al.* Adipocytokine orosomucoid integrates inflammatory and metabolic signals to preserve energy homeostasis by resolving immoderate inflammation. *J Biol Chem* 2010; 285: 22174–22185.
33. Alfadda AA, Fatma S, Chishti MA, *et al.* Orosomucoid serum concentrations and fat depot-specific mRNA and protein expression in humans. *Mol Cells* 2012; 33: 35–41.
34. Gomes MB, Piccirillo LJ, Nogueira VG, *et al.* Acute-phase proteins among patients with type 1 diabetes. *Diabetes Metab* 2003; 29: 405–411.
35. Sun Y, Yang Y, Qin Z, *et al.* The acute-phase protein orosomucoid regulates food intake and energy homeostasis via leptin receptor signaling pathway. *Diabetes* 2016; 65: 1630–1641.
36. Blanco FJ and Ruiz-Romero C. Osteoarthritis: Metabolomic characterization of metabolic phenotypes in OA. *Nat Rev Rheumatol* 2012; 8: 130–132.
37. Blanco FJ. Osteoarthritis: something is moving. *Reumatol Clin* 2014; 10: 4–5.
38. Walker C, Faustino A and Lanás A. Monitoring complete blood counts and haemoglobin levels in osteoarthritis patients: results from a European survey investigating primary care physician behaviours and understanding. *Open Rheumatol J* 2014; 8: 110–115.
39. Hochberg MC, Altman RD, Brandt KD, *et al.* Design and conduct of clinical trials in osteoarthritis: preliminary recommendations from a task force of the Osteoarthritis Research Society. *J Rheumatol* 1997; 24: 792–794.
40. Calamia V, Fernández-Puente P, Mateos J, *et al.* Pharmacoproteomic study of three different chondroitin sulfate compounds on intracellular and extracellular human chondrocyte proteomes. *Mol Cell Proteomics* 2012; 11: M111.013417.